

Universitat Autònoma de Barcelona

**PREPARACIÓ ENANTIOSELECTIVA I ESTRUCTURA DE L' α,α' -
BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL (ABTE),
L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA
(ABTA) I APROXIMACIÓ A L' α -TRIFLUOROMETIL-9-[10-(2,2,2-
TRIFLUOROETANAMINO)]ANTRACENMETANOL (ABTEA).
RMN: UTILITZACIÓ COM A CSAs I ESTUDI DELS COMPLEXES
BIDENTATS**

Tesi Doctoral

Carla Estivill Domènech

Juny 2006

**PREPARACIÓ ENANTIOSELECTIVA I ESTRUCTURA DE L' α,α' -
BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL (ABTE),
L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA
(ABTA) I APROXIMACIÓ A L' α -TRIFLUOROMETIL-9-[10-(2,2,2-
TRIFLUOROETANAMINO)]ANTRACENMETANOL (ABTEA).
RMN: UTILITZACIÓ COM A CSAs I ESTUDI DELS COMPLEXES
BIDENTATS**

Aquesta memòria, presentada per optar al grau de Doctor dins el programa de Doctorat de "Química" del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, ha estat realitzada per Carla Estivill Domènech sota la direcció d'Albert Virgili Moya.

Bellaterra, 29 de Maig del 2006

Vist i plau

Carla Estivill Domènech

Albert Virgili Moya

Unitat de Química Orgànica
Departament de Química
Universitat Autònoma de Barcelona
Edifici Cn 08913 Cerdanyola del Vallès
Tel: 935811266

A l'Àngel i al Damià. Als meus pares.

Ara que ja he passat aquesta etapa professional, tinc l'oportunitat, en quatre línies, de mencionar a tots aquells que per una raó o per l'altra han estat al meu costat i que han fet de tot aquest temps, inoblidable per a mi.

Així que ho aprofitaré per agrair primer, a l'Albert, per la confiança, per estar sempre pendent dels experiments i resultats amb les visites diàries al laboratori, i per estar tantes hores davant de l'aparell de RMN al nostre costat. Però també per totes les estones més relaxades que hem compartit, en sopars de celebracions i sobretot a la paella de cada estiu. I en general, i juntament amb el Carles, per comunicar tan bon rotllo al grup.

També m'agrada poder mencionar al Teo i al Miquel, per estar sempre disposats a ajudar-nos amb els dubtes i problemes de ressonància.

I tot aquest temps de feina al laboratori l'he pogut compartir al costat de gent tan maca: els primers anys amb les nenes, amb qui vaig aprendre moltíssim, amb les que compartíem hores i hores de vitrina amb molt bon humor i també estones més relaxades de sopars i altres trobades. I fins ara, que seguim mantenint una gran amistat. I del grup actual, també m'ha encantat poder compartir amb vosaltres les hores de vitrina i de resso, les sortides de congressos, i les estones lliures.

Igualment aprofito per mencionar a tots els doctorands dels laboratoris veïns, desde els que ja estaven a la planta quan vaig començar fins als que estan ara al peu del canó.

I finalment també haig d'agradir a l'Àngel per fer-me sempre costat, als meus pares per animar-me a tirar endavant amb tots els projectes i al Damià, per la seva alegria, pels seus riures, per les seves il·lusions,... que ens transmet a tots.

Índex

<i>Índex</i>	<i>i</i>
<i>Abreviatures</i>	<i>vii</i>
<i>Índex de molècules</i>	<i>ix</i>

Volum 1

PRESENTACIÓ I OBJECTIUS

1 INTRODUCCIÓ	1
2 PRECEDENTS	3
3 OBJECTIUS	9

PART TEÒRICA

4 DETERMINACIÓ DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA.....	13
5 DETERMINACIÓ DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA PER RMN EN PRESENCIA D'UN CSA.....	15
5.1 FONAMENTS DEL RECONeixEMENT QUIRAL DELS CSAs.....	15
5.2 ASPECTES ESTRUCTURALS DELS CSAs.....	17
5.3 EL MÈTODE EXPERIMENTAL.....	18
5.4 MESURA ÒPTIMA DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA	19
6 ESTUDI DE LES INTERACCIONS MOLECULARS	21
6.1 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA. EL MÈTODE DE JOB.....	21
6.2 DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT TERMODINÀMICA. EL MÈTODE EQUIMOLAR	23
6.3 L'EFECTE NUCLEAR OVERHAUSER.....	24
6.4 CÀLCULS TEÒRICS PER MECÀNICA MOLECULAR.....	26
7 DETERMINACIÓ DE LA BARRERA DE ROTACIÓ PER RMN.....	27
8 FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS. RESOLUCIÓ D'ENANTIÒMERS	31

PRIMERA PART. RESULTATS

9 ESTUDIS DEL CSA DIFUNCIONAL α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10- ANTRACENDIMETANOL, ABTE (17).....	33
9.1 INTRODUCCIÓ	33
9.2 SÍNTESI.....	33
9.3 CONCLUSIONS	34
10 NOVES RUTES DE SÍNTESI DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10- ANTRACENDIMETANOL (17)	37
10.1 SUBSTITUCIÓ ELECTRÒFILA AROMÀTICA A L'ANTRACÈ	37
10.1.1 Mecanisme de la reacció.....	38
10.1.2 Resultats	39
10.1.3 Conclusions	42
10.2 SÍNTESI DE L'ABTE 17 PER TRIFLUOROMETILACIÓ.....	43
10.2.1 Mecanisme de la reacció.....	44
10.2.2 Resultats	45
10.2.3 Conclusions	47

11 SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA D'α,α'-BIS-(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL (ABTE).....	49
11.1 INTRODUCCIÓ	49
11.2 ADDICIÓ ASSIMÈTRICA A ALDEHIDS.....	50
11.3 REDUCCIÓ ENANTIOSELECTIVA DE CETONES.....	51
11.3.1 Reducció amb hidrurs d'alumini modificats	51
11.3.2 Reducció amb hidrurs de bor modificats.....	53
11.3.3 Reducció catalítica enantioselectiva.....	54
11.4 SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA DE L'α,α'-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 17 (ABTE).....	60
11.5 RESULTATS	63
11.6 CONCLUSIONS	68
12 ESTUDI ESTRUCTURAL DE LES ASSOCIACIONS BIDENTADES AMB L'ABTE 17	69
12.1 INTRODUCCIÓ	69
12.2 ESTUDI DE LES ASSOCIACIONS ENTRE L'ABTE I ELS BENZENDIMETANOLS 44 I 45.....	70
12.2.1 Observació de l'associació per ¹ H-RMN.....	72
12.2.2 Determinació de les interaccions intermoleculars per RMN.....	76
12.2.3 Determinació de l'estequiometria dels complexos. El mètode de Job ...	77
12.2.4 Determinació de les constants d'equilibri dels complexos formats.	87
12.2.5 Estudi teòric de les associacions bidentades.....	89
12.3 ASSOCIACIÓ DE L'ABTE 17 AMB 1-AMINOINDÀ 47 I 1-AMINO-2-INDANOL 48 I 49.....	92
12.3.1 Reconeixement dels enantiòmers	92
12.3.2 Determinació de les constants d'equilibri	93
12.3.3 Estudi de l'associació amb els enantiòmers d'1-amino-2-indanol 48 ...	95
12.3.4 Estudi de l'associació entre meso-17 i els enantiòmers de 48.....	96
12.3.5 Estudi teòric de les associacions bidentades amb l'1-amino-2-indanol 48	98
12.4 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'(R,R)-ABTE AMB COMPOSTOS β-DICARBONÍLICS.....	100

SEGONA PART. RESULTATS

13 NOUS CSA DIFUNCIONALS TIPUS ANTRILALQUILAMINA	109
14 RUTES DE SÍNTESI PER ALS CSA TIPUS ANTRILALQUILAMINA.....	113
15 SÍNTESI ASSIMÈTRICA D'α-TRIFLUOROMETILANTRILAMINES	117
15.1 CONDENSACIÓ AMB UN AUXILIAR QUIRAL, LA 2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (PRIMERA ETAPA).....	118
15.2 TRIFLUOROMETILACIÓ DE LA IMINA (SEGONA ETAPA).....	121
15.3 ALQUILACIÓ DE LA IMINA (SEGONA ETAPA)	125
16 SÍNTESI DE LA 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 62.....	127
16.1 SÍNTESI DE N-(9-ANTRILMETILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 59 ...	127
16.1.1 Condensació amb MgSO ₄	127
16.1.2 Condensació amb CuSO ₄	128
16.1.3 Condensació amb Ti(OEt) ₄	129
16.2 ESTUDI ESTRUCTURAL DE 59	129
16.2.1 Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de 59	130
16.2.2 Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de 59.....	131
16.3 SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 61	132

16.3.1	Trifluorometilació amb TBAT	132
16.3.2	Trifluorometilació amb ^t BuOK	133
16.4	<i>ESTUDI ESTRUCTURAL DE 61</i>	134
16.4.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de 61	135
16.4.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de 61	137
16.4.3	Espectre de fluor	139
16.5	<i>SÍNTESI DE 2,2,2-TRIFLURO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 62</i>	140
16.5.1	Determinació de la puresa enantiomèrica	140
16.6	<i>ESTUDI ESTRUCTURAL DE 62</i>	142
16.6.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de 62	142
16.6.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de 62	143
16.6.3	Espectre de fluor	145
16.6.4	Difracció de Raig X	145
16.6.5	Barrera de rotació	146
17	<i>SÍNTESI DE 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 73</i>	149
17.1	<i>SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)ETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 72</i>	149
17.2	<i>SÍNTESI DE 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 73</i>	150
18	<i>SÍNTESI DE α,α'-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA, ABTA (68)</i>	151
18.1	<i>SÍNTESI DE 9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 63</i>	151
18.1.1	Condensació amb CuSO ₄	151
18.1.2	Condensació amb Ti(OEt) ₄	152
18.2	<i>ESTUDI ESTRUCTURAL DE 65</i>	153
18.2.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de 65	153
18.2.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de 65	154
18.3	<i>ESTUDI ESTRUCTURAL DE 63</i>	156
18.3.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de 63	156
18.3.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de 63	157
18.4	<i>SÍNTESI DE α,α'-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METIL)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 66</i>	158
18.4.1	Trifluorometilació amb ^t BuOK	158
18.4.2	Trifluorometilació amb TBAT	158
18.4.3	Trifluorometilació amb TMAF	160
18.4.4	Determinació del centre estereogènic	161
18.4.5	Determinació de la puresa diastereomèrica. Comparació entre els substrats amb TBAT i TMAF	164
18.5	<i>ESTUDI ESTRUCTURAL DE 67</i>	169
18.5.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN DE 67	169
18.5.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN DE 67	173
18.5.3	Espectre de ¹⁹ F-NMR de 67	177
18.6	<i>ESTUDI ESTRUCTURAL DE 66</i>	177
18.6.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN DE 66	177
18.6.2	Assignació conjunta de protons i carbonis de la zona aromàtica de 66	181
18.6.3	Assignació dels confòrmers <i>Cisoide</i> i <i>Transoide</i>	186
18.6.4	Assignació completa de la molècula 66	188
18.7	<i>SÍNTESI D' α,α'-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA 68</i> ... 190	
18.8	<i>ESTUDI ESTRUCTURAL DE 68</i>	191
18.8.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de 68	191
18.8.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de 68	193

18.8.3	Assignació de l'espectre ^{19}F -RMN de 68	196
18.8.4	Assignació dels confòrmers <i>Cisoide</i> i <i>Transoide</i> de 68	196
18.8.5	Assignació completa de la molècula 68	197
18.8.6	Barrera de rotació de 68	198
19	APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE α -TRIFLUOROMETIL-9-[10-(2,2,2-TRIFLUOROETANAMINO)]ANTRACENMETANOL	201
19.1	SÍNTESI DE N-[9-(10-FORMIL)ANTRILMETILEN]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 65	201
19.2	SÍNTESI DE N-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-(2,2,2-TRIFLUORO)HIDROXIETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (69)	202
19.2.1	Anàlisi esteriomèrica per HPLC	203
19.3	SÍNTESI DE N-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-TRIFLUOROACETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (71)	204
19.4	ESTUDI ESTRUCTURAL DE 71	205
19.4.1	Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de 71	205
19.4.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de 71	206
19.4.3	Espectre de fluor de 71	207
19.5	SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA DE N-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-(2,2,2-TRIFLUORO)HIDROXIETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (69)	208
19.5.1	Anàlisi esteriomèrica per HPLC	208
19.6	ESTUDI ESTRUCTURAL DE 69	209
19.6.1	Consideracions estructurals prèvies	210
19.6.2	Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de 69	211
20	ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DELS NOUS CSAS AMB DIFERENTS SOLUTS ...	215
20.1	ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB LA 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 62	215
20.1.1	Introducció	215
20.1.2	Assaig de solvatació entre l'amina R-62 i l'ibuprofen 74	216
20.1.3	Assaig de solvatació entre l'amina R-62 i l'(RS)-1-fenil-1,2-etandiol 75	217
20.1.4	Assaig de solvatació entre l'amina R-62 i l'àcid (RS)- α -metoxifenilacètic 76	218
20.1.5	Assaig de solvatació entre l'amina R-62 i l'-1-((RS)-1-aminoetil)naftalè 77	219
20.2	ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB LA 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 63	220
20.2.1	Introducció	220
20.2.2	Resultats dels assaigs de solvatació amb el CSA (S)-63	221
20.3	ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB L' α, α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA 68 (ABTA)	221
20.3.1	Assaig de solvatació entre l'amina (R,R)-68 i l'ibuprofen 74	222
20.3.2	Estudi de l'estabilitat del complex format entre (R,R)-68 i l'(S)-ibuprofen 74	224
20.3.3	Assaig de solvatació entre l'amina (R,R)-68 i l'(RS)-1-fenil-1,2-etandiol 75	227

RESUM I CONCLUSIONS

21	RESUM CONCLUSIONS	231
----	-------------------	-----

Volum 2

PART EXPERIMENTAL

22 PART EXPERIMENTAL	235
22.1 SÍNTESI DE 17 PER DIACILACIÓ I POSTERIOR REDUCCIÓ	235
22.1.1 Síntesi de 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 19	235
22.1.2 Síntesi d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 17	236
22.1.3 Derivatització i resolució dels estereoisòmers d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 17	237
22.2 SÍNTESI DE 17 PER SUBSTITUCIÓ ELECTRÒFILA AROMÀTICA	240
22.3 SÍNTESI DE L'ABTE 17 PER TRIFLUOROMETILACIÓ DEL 9,10-ANTRACENDIALDEHID	242
22.4 SÍNTESI DE 17 PER REDUCCIÓ ASSIMÈTRICA	243
22.4.1 Oxidació de l' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 17	243
22.4.2 Reducció asimètrica del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 19	244
22.4.3 Reducció asimètrica del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 19 per addició inversa	246
22.4.4 Derivatització del producte 42	247
22.5 SÍNTESI DE N-(9-ANTRILMETILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 59 ...	248
22.5.1 CONDENSACIÓ REALITZADA AMB SULFAT DE MAGNESI ...	248
22.5.2 Condensació realitzada amb sulfat de coure (II)	248
22.5.3 Condensació realitzada amb Ti(OEt) ₄	249
22.6 SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 61	250
22.6.1 Trifluorometilació nucleofílica amb (trifenilsilil)-difluorosilicat de tetrabutilamoni (TBAT)	250
22.6.2 Trifluorometilació nucleofílica amb tert-butòxid de potassi	251
22.7 SÍNTESI DE 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 62	252
22.8 SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)ETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 72	253
22.9 SÍNTESI DE 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 73	254
22.10 SÍNTESI DE 9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 63	255
22.10.1 Condensació realitzada amb sulfat de coure (II)	255
22.10.2 Condensació realitzada amb Ti(OEt) ₄	256
22.11 SÍNTESI DE α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METIL)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 66	257
22.11.1 Trifluorometilació nucleofílica amb tert-butòxid de potassi	257
22.11.2 Trifluorometilació nucleofílica amb (trifenilsilil)-difluorosilicat de tetrabutilamoni (TBAT)	258
22.11.3 Trifluorometilació nucleofílica amb fluorur de tetrametilamoni (TMAF)	259
22.12 Síntesi d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina 68	261
22.13 Síntesi de N-[9-(10-formil)-antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfinamida 65	262
22.14 SÍNTESI DE N-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-(2,2,2-TRIFLUORO)HIDROXIETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 69	263
22.14.1 Trifluorometilació nucleofílica de N-[10-formil)antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfinamida 65	263
22.14.2 Reducció enantioselectiva de N-[α -trifluorometil-9-(10-trifluoroacetil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfinamida 71	264

22.15 Síntesi de <i>N</i> -[α -trifluorometil-9-(10-trifluoroacetil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfonamida 71	265
---	-----

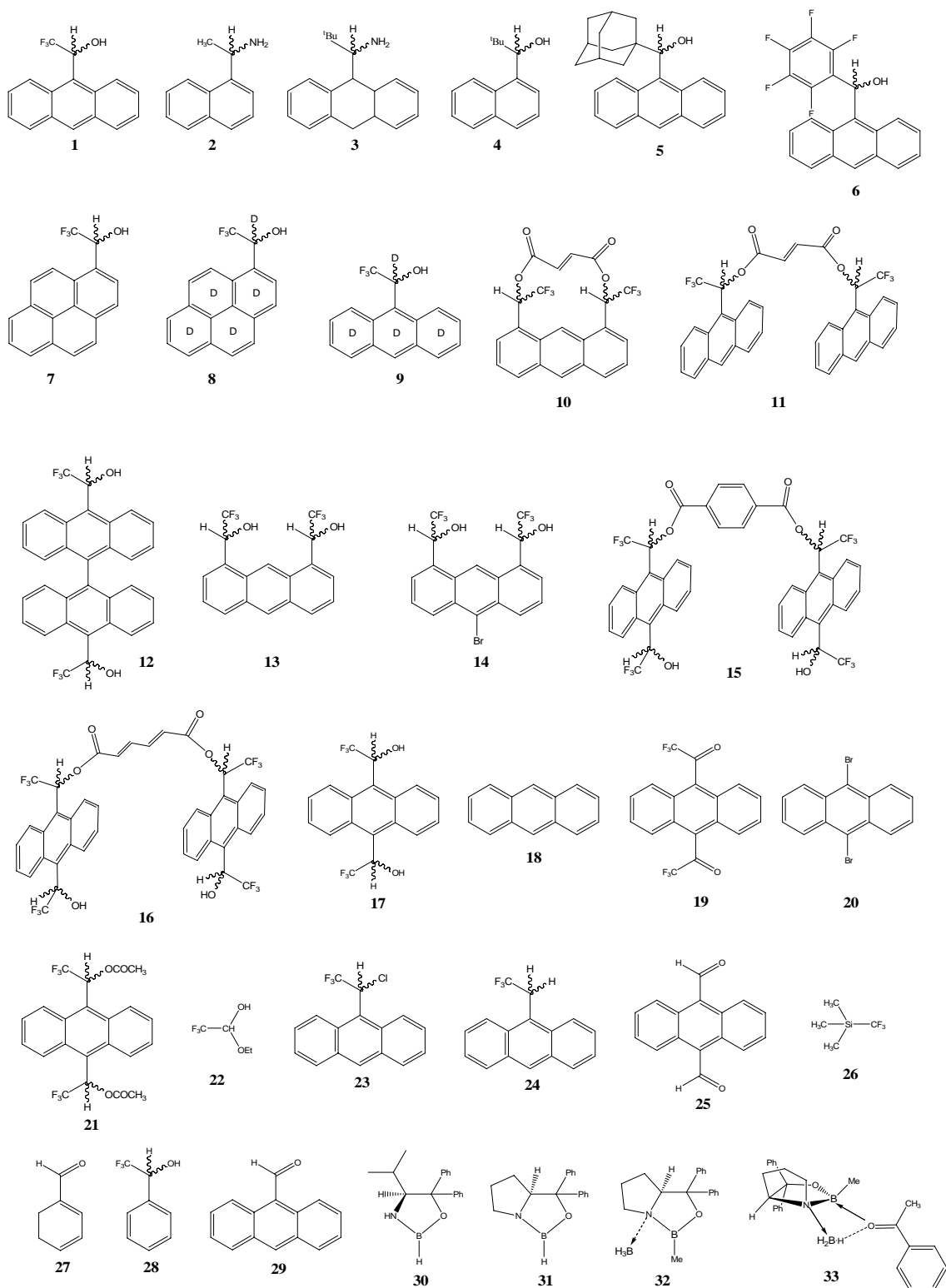
ANNEX

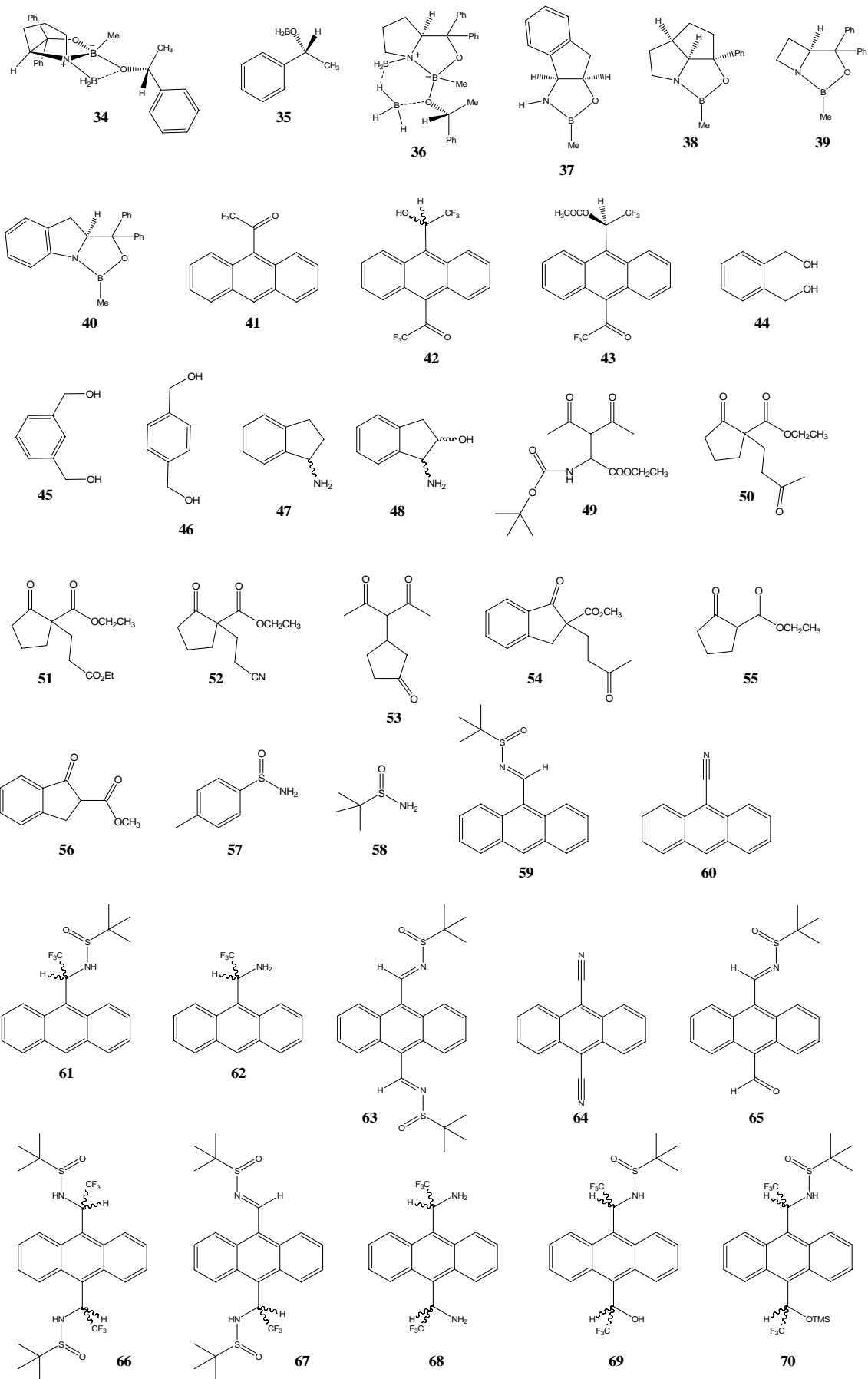
A1 CARACTERÍSTIQUES DE LES EINES D'ANÀLISI	A1
A2 ESPECTRES EM I IR DELS COMPOSTOS SINTETITZATS.....	A3
A3 TAULES I ESPECTRES ADDICIONALS	A33
A3.1 ASPECTES MATEMÀTICS DEL MÈTODE EQUIMOLAR.....	A33
A3.1.1 Deducció de l'equació simplificada del mètode equimolar.....	A33
A3.1.2 Regressió lineal i errors	A34
A3.2 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA DELS COMPLEXOS ENTRE L'ABTE 17 I ELS BENZENDIMETANOLS 44 I 45. MÈTODE DE JOB	A35
A3.3 ASSOCIACIÓ DE L'ABTE 17 AMB 1-AMINOINDÀ 47 DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT D'EQUILIBRI.....	A37
A3.4 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'(R,R)-ABTE AMB COMPOSTOS β -DICARBONÍLICS.....	A39
A3.5 ESPECTRES ADDICIONALS DE LA CARACTERITZACIÓ DELS SUBSTRATS I INTERMEDIS	A44
A3.6 DADES CRISTAL·LOGRÀFIQUES DELS MONOCRISTALLS.....	A48
A3.6.1 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina 62.....	A48
A3.6.2 α,α -bis(trifluorometil)-9,10-antracenbis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida 66.....	A50
A3.7 DETERMINACIÓ DE LA PURESA DIASTEREOMÈRICA DE 66. DIFRACTOGRAMES EN POLS.....	A57
A3.8 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB LA 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 63.....	A59

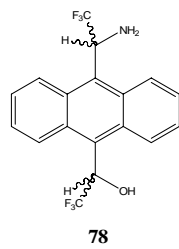
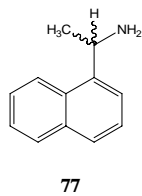
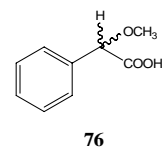
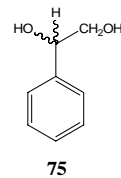
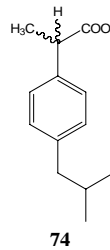
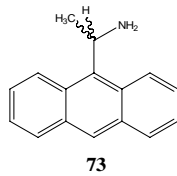
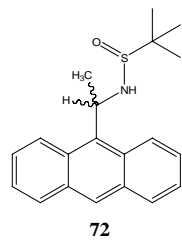
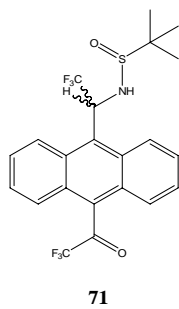
Abreviatures

ABTA	α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetamina
ABTE	α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CDA	Chiral Derivating Agent
CG	Cromatografia de Gasos
CLSA	Complete Line Shape Analysis
CLSR	Chiral Lanthanide Shift Reagent
COSY	Correlated Spectroscopy
CSA	Chiral Solvating Agent
CSP	Chiral Stationary Phase
DEANB	N,N-dietilanilina borà
DPFGENOE	Double Pulsed Field Gradient Spin-Echo NOE
EM	Espectrometria de Masses
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrared Spectroscopy
MM	Mecànica Molecular
nOe	Nuclear Overhauser Effect
NOEDIFF	nOe Diferencial
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
RMND	Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica
TBAF	Fluorur de tetrabutylamoni
TBAT	(trifenilsilil)difluorosilicat de tetrabutylamoni
TFFA	Anhídrid trifluoroacètic
TMAF	Fluorur de tetrametilamoni
TMSCF₃	Trifluorometiltrimetilsilà
UV	Ultraviolet Spectroscopy

Índex de molècules







1 INTRODUCCIÓ

La importància de la quiralitat de les molècules es fa palès en la naturalesa, amb la discriminació estereomèrica, com per exemple en els aminoàcids o la quiralitat específica de l'ADN, en vitamines, o en fragàncies. I és que aquesta característica funcional tan sublim, determina les propietats biològiques, reactives o químiques de les molècules.

És clar que científicament s'ha de considerar la quiralitat, com una part més de control per una síntesi. Per exemple, en el camp de la química farmacèutica,¹ la quiralitat, present en molts principis actius, es manifesta en l'activitat terapèutica.²

La química asimètrica està impulsada per un gran rang de la indústria química, i el disseny de noves síntesis està en continua evolució. En concordança amb això, es requereixen els millors mètodes d'anàlisi.³

La Ressonància Magnètica Nuclear permet, entre altres aplicacions, la detecció de la puresa enantiomèrica mitjançant un mètode ràpid, precís i generalitzat. Aquest mètode es basa en el reconeixement diferencial dels enantiòmers mitjançant un agent quiral. Aquests agents poden ser de tres tipus:

- Agents de derivatització quiral (CDAs).
- Reactius de desplaçament quiral (CSLRs).
- Agents de solvatació quiral (CSAs).

Aquests darrers són l'objecte d'estudi del nostre grup de recerca, pel que en desenvolupem la síntesi, l'estudi estructural i conformacional, i l'estudi de la seva capacitat enantiodiferenciadora per RMN, sobre una diversitat de substrats quirals.

¹ Collins, A. N. In *Chirality in Industry*, New York, 1st ed., **1992**.

² Noszábal, B. In *Advances in Biochirality*, Ed. Pályi, C. Zucchi and L. Caglioti, Elsevier, **1999**.

³ Salsbury, J. S.; Isbester, P. K. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 910.

2 PRECEDENTS

La prosperitat de la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant la RMN, rau principalment, en l'efectivitat i en la universalitat dels agents discriminadors.

En el nostre grup de recerca es sintetitzen nous agents de solvatació quiral (CSAs) amb variacions estructurals que, basades en els fenòmens que generen el reconeixement quiral, millorin l'efectivitat del reconeixement i siguin més universals, és a dir, aplicables a un rang ampli de substrats.

Les estructures base es podrien representar amb els ja comercials 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1**⁴ i la 1-(1-naftil)etilamina **2**,⁴ (Figura 2-1) i dels que podem ressaltar tres factors estructurals determinants del reconeixement:

- Una zona aromàtica, que estableix les associacions mitjançant interaccions π,π -stacking i modifica l'anisotropia magnètica.
- El grup funcional, el responsable de l'associació.
- El grup unit al carboni quiral. El seu volum fa variar la dinàmica de la molècula.

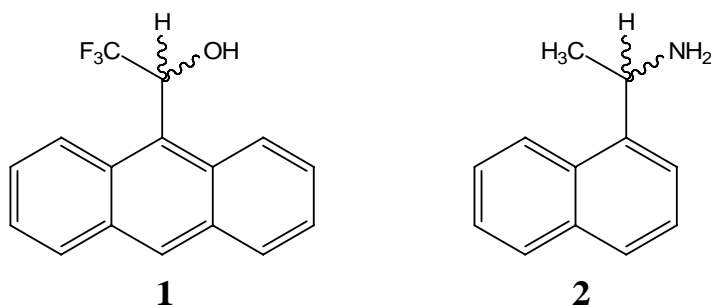


Figura 2-1 CSAs comercials.

La síntesi de CSAs amb una estructura més rígida va portar, al grup de recerca, a sintetitzar agents com la 1-(9,10-dihidro-9-antril)-2,2-dimetilpropilamina (**3**),⁵ la 2,2-dimetil-1-(naftil)-propanol (**4**),⁶ el 1-adamantil-9-antrilmetanol (**5**)⁷ o el 1-(1-

⁴(a) Pirkle, W. H.; D. J. *Top Stereochem.* **1982**, 13, 263. (b) Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7274. (c) Muñoz, A.; Virgili, A. *Enantiomer* **2001**, 6, 235.

⁵ Port, A.; Virgili, A.; Jaime, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1295.

⁶ Pomares, M.; Grabuleda, X.; Jaime, C.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 885.

⁷ Almer, S.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3719.

pentafluorofenil)-9-antrilmetanol (**6**),⁸ (Figura 2-2) que aportaren bones capacitats diferenciadores.

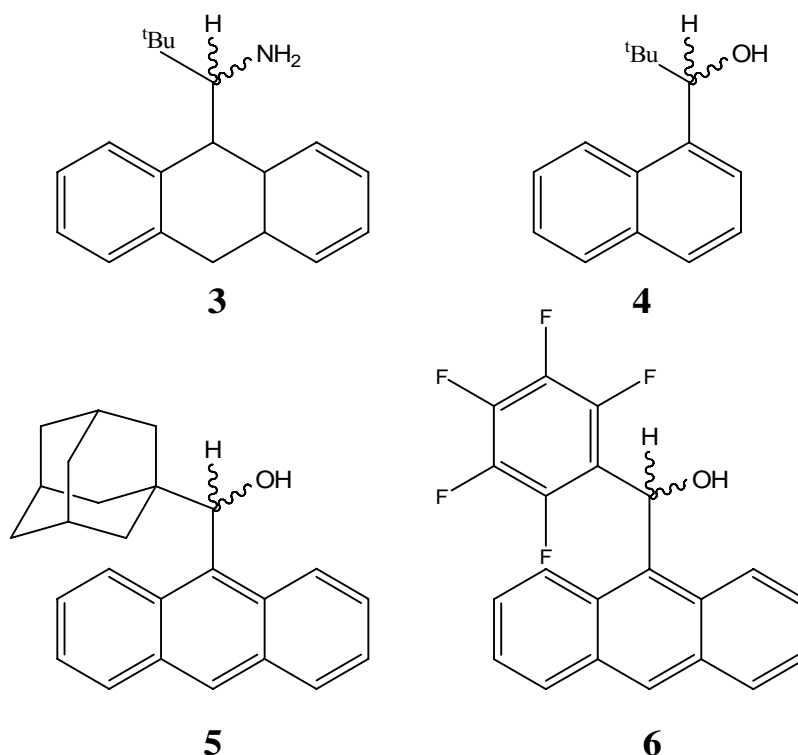


Figura 2-2 Alguns exemples de CSAs sintetitzats.

També s'han sintetitzat CSAs amb superfícies aromàtiques més grans, com el 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol **7**.⁹ Mentre que també s'han sintetitzat CSAs perdeuterats com el perdeuteri-2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol **8**⁹ o el perdeuteri-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **9**¹⁰ (Figura 2-3), els que simplifiquen la determinació de la puresa enantiomèrica a través de l'espectre de protó, donada la seva absència de senyals.

⁸ Pérez-Trujillo, M.; Virgili, A.; Molins, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1615.

⁹ Muñoz, A.; Sánchez-Aris, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5069.

¹⁰ (a) Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7274. (b) Muñoz, A.; Virgili, A. *Enantiomer* **2001**, 6, 235.

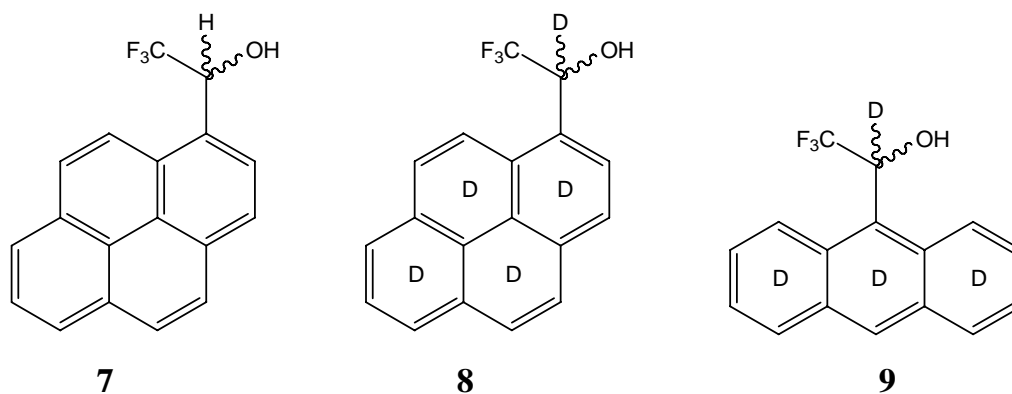


Figura 2-3 CSAs amb zones aromàtiques més grans, com **7**, també són avantatjosos. Els CSAs **8** i **9**, sense senyals als espectres de ^1H -RMN.

S'han sintetitzat derivats de CSAs que han sigut aplicats com dienòfils quirals per a fer reaccions Diels-Alder.¹¹ Com a exemples, els que es mostren a la Figura 2-4, el fumarat de l'ABTE-18 **10**¹² i el fumarat de [1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] **11**.¹³

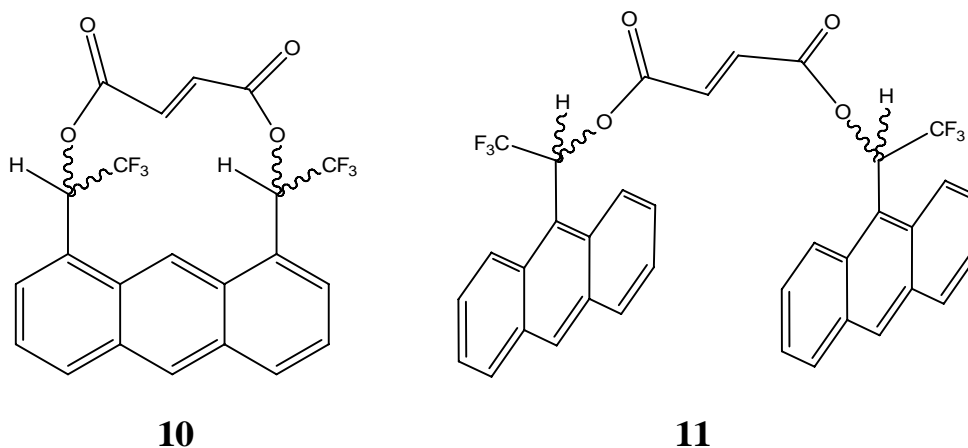


Figura 2-4 Exemples de derivats de CSAs amb aplicació en reaccions de Diels-Alder.

Finalment, les investigacions del grup en els darrers cinc anys es basen, principalment, en la síntesi de CSAs polifuncionals, amb els que hem observat grans millores en la capacitat enantiodiferenciadora (Figura 2-5). S'ha sintetitzat l' α,α' -

¹¹ Carrière, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7,1, 227.

¹² (a) Nolis, P.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3267. (b) Nolis, P. *Síntesi i estudi estructural del fumarat de l'ABTE-18. Comportament com a auxiliar en la reacció de Diels-Alder*. Director del treball de recerca: Albert Virgili. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química Orgànica. Març 2004.

¹³ Palomino, M. *Preparació i estudi de nous derivats antracènics de reconeixement quiral Aplicació a les cicloaddicions i a la Resonància Magnètica Nuclear*. Director de Tesi: Albert Virgili. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química Orgànica. Febrer 2006.

bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **12**,¹⁴ 1', α '-bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol **13**.¹⁵

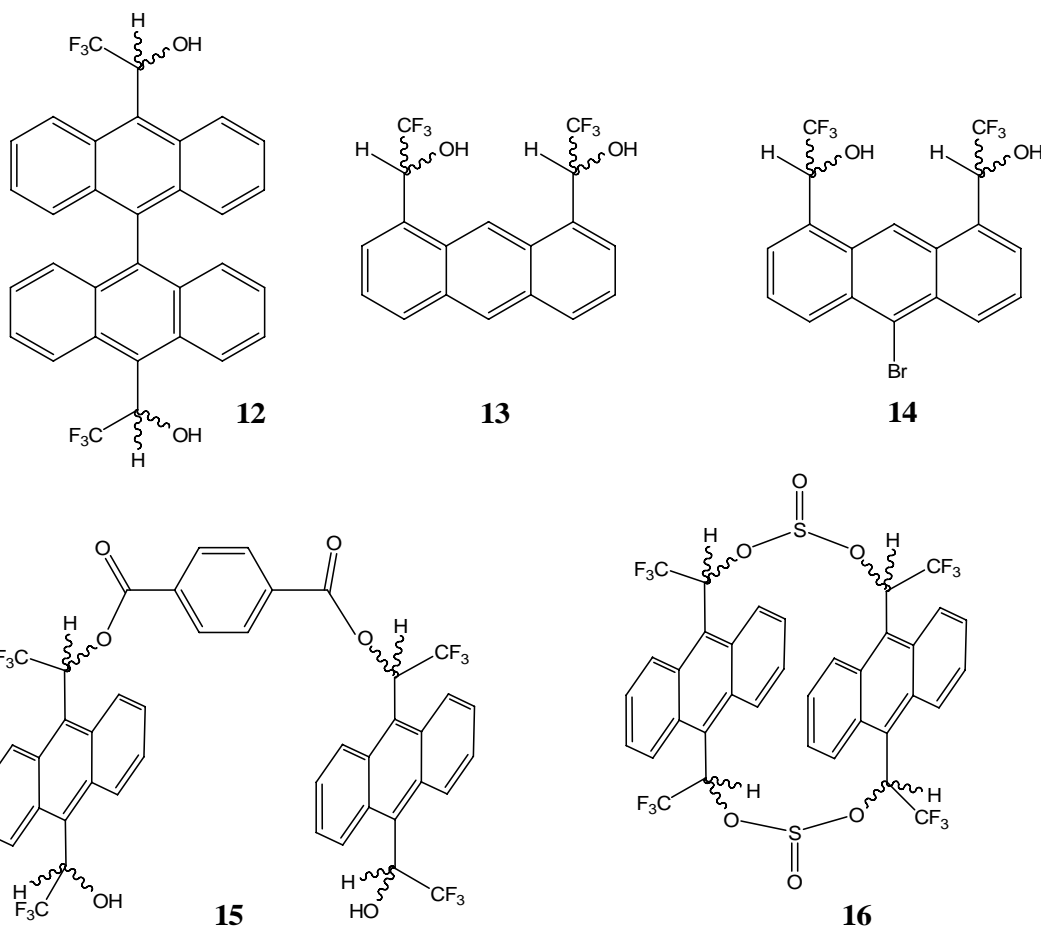


Figura 2-5 Exemples d'alguns CSAs polifuncionals sintetitzats en el nostre grup de recerca.

Tot i la major complexitat sintètica d'aquests agents, degut a l'augment de possibles estereoisòmers, s'han desenvolupat rutes de síntesi estereoselectives, que ens han permès obtenir els enantiòmers per separat.

L'evolució de la recerca s'encamina, en un futur pròxim, cap a la síntesi de CSAs amb cavitats quirals¹⁶ amb els que s'obtindrà un major entorn quiral i amb una extensa zona anisotròpica. Així, els substrats adoptats en el seu interior, poden patir un major reconeixement quiral. En aquesta línia ja s'han sintetitzat models tipus pinça com

¹⁴ Sánchez-Aris, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3129.

¹⁵ Pérez-Trujillo, M.; Maestre, I.; Jaime, C.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3084.

¹⁶ (a) Uccello-Barretta, G. *Et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3746. (b) Klärner, F.; Kahlert, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 919. (c) Yuan, Q. *et al. Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3935. (d) Murray, B. A.; Whelan, G. S. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 8, 1561.

el ditereftalat de l'ABTE **15**,¹³ o cicles com el ciclobis[α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetilsulfit] **16**.¹⁷ A partir dels CSA polifuncionals o amb cavitats quirals es pot estendre la seva aplicació a mètodes cromatogràfics¹⁸ o auxiliars quirals de derivatització, amb la síntesi de materials quirals, com dendrímers o fases estacionàries quirals. D'aquesta línia, recentment iniciada, se'n sintetitzen derivats com 10-bromo- α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol **14**, i altres substrats que poden ser bons punts de partida.

¹⁷ Sánchez-Aris, M *et al*; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1231.

¹⁸ Gasparrini, F.; Misiti, D.; Pierini, M.; Villani, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 23, 3993.

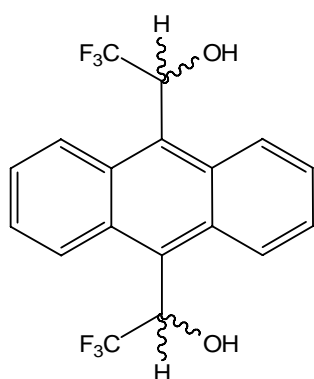
3 OBJECTIUS

A la present tesi doctoral, estudiarem extensament la difuncionalitat dels CSAs. Aprofundirem en la comprensió de la solvatació bidentada que produeixen, ampliarem el ventall de CSAs difuncionals amb nous agents i n'analitzarem la capacitat enantiodiferenciadora.

PRIMERA PART:

En el nostre grup de recerca ja s'ha sintetitzat el α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**,¹⁹ i dels seus estudis de solvatació s'observa una gran capacitat enantiodiferenciadora (molt superior al seu anàleg monofuncional **1**). Aquesta millora l'associem, precisament, a la difuncionalitat.

Tanmateix, la complexitat estructural no ens ha permès, encara, dissenyar una síntesi viable, imprescindible per la seva utilització com a CSA i per la possible comercialització. En aquest apartat, ens plantegem els següents avenços:



17

- Noves rutes de síntesi d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**, inclosa una possible ruta estereoselectiva.
- Estudis de solvatació, que mitjançant la RMN, puguem entendre els efectes de la difuncionalitat.
- Nous assaigs de solvatació

¹⁹ (a) Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753. (b) ESP pat. 1705809.

SEGONA PART:

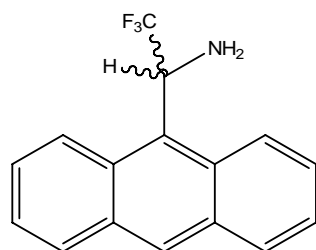
Tot mantenint la difuncionalitat com a una característica estructural bàsica, ens interessem en la síntesi de CSAs tipus amina, una classe relativament poc estudiada. Els objectius d'aquest apartat seran:

Abordarem la síntesi del derivat monofuncional **62**, la qual ja s'ha descrit a la bibliografia per altres fins que no són en l'ús com a CSA.¹⁴¹ Es completarà, també, la descripció estructural. I estudiarem la seva capacitat enantiodiferenciadora per comparar-la amb el seu anàleg difuncional.

Desenvoluparem el nou CSA difuncional **68**, en farem la seva descripció estructural i estudiarem la seva capacitat enantiodiferenciadora com a CSA.

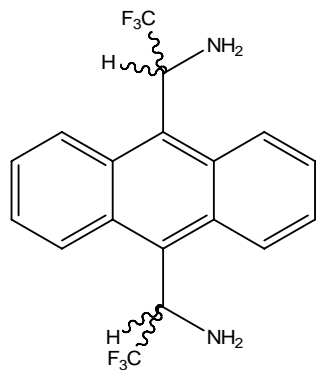
També estendrem els estudis de reconeixement quirals amb el CSA **73**. A la bibliografia ja s'ha descrit la capacitat enantiodiferenciadora¹¹³ però no la seva síntesi enantioselectiva, la qual desenvoluparem a la present tesi.

Per últim, abordarem la síntesi d'un CSA mixt, el CSA **78**

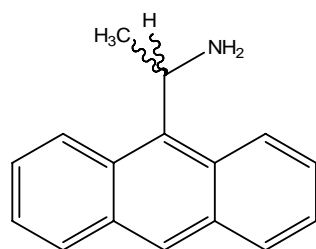


62

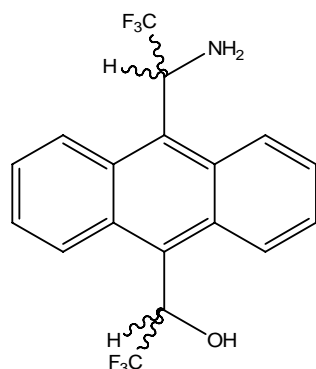
- Síntesi de 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **62** i estudi estructural.
- Estudis de solvatació, per RMN, de 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **62** amb diversos substrats quirals.

**68**

- Síntesi de l'anàleg difuncional α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina **68** i estudi estructural.
- Estudis de solvatació, per RMN del CSA **68** amb diversos substrats quirals.

**73**

- Síntesi de 1-(9-antril)etilamina **73**.
- Estudis de solvatació per RMN de 1-(antril)etilamina **73** amb diversos substrats quirals.

**78**

- La síntesi de α -trifluorometil-9-[10-(2,2,2-trifluoroetanol)]-antracenmetanamina **78** i estudi estructural.

4 DETERMINACIÓ DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA²⁰

Les molècules quirals, de les que inicialment només es ressaltava l'activitat òptica, han resultat descriure moltes altres propietats associades a la quiralitat. Les propietats físiques i químiques com són els gustos, les aromes o les propietats terapèutiques, estan associades a la estereomeria de les molècules, trobant en uns casos, que els dos enantiòmers tenen propietats diferents, o en altres casos en el que un enantiòmer produeix efectes nocius, o que simplement, un enantiòmer no té cap propietat amb aplicació.

És bàsic considerar els diferents estereoisòmers d'una molècula com substàncies diferents, perquè ho són. Per això, el procés de síntesi de productes quirals inclou, evidentment, una obtenció estereoselectiva i un bon anàlisi per determinar la seva puresa.²¹

El mètode analític bàsic aprofitava l'activitat òptica de la molècula, quantificant la rotació del pla d'una llum polaritzada incident sobre una dissolució. Aquesta determinació és la mesura de la rotació òptica específica ($[\alpha]$), paràmetre que és funció del dissolvent, de la concentració, de la temperatura, de la longitud d'ona incident i de la longitud de la cubeta. És un mètode senzill i ràpid però té diversos inconvenients: és necessari conèixer el valor de la substància pura per determinar la puresa enantiomèrica, és necessària una concentració alta per tenir una bona precisió i la contaminació de la mostra amb altres substàncies actives porta a resultats erronis.

Actualment es pot recórrer a diversos mètodes analítics que ens aporten avantatges. Per exemple en els mètodes cromatogràfics com són la cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC)²² i la cromatografia de gasos (CG)²³, s'analitzen mescles d'enantiòmers per injecció de les mostres a columnes empaquetades amb una fase estacionària quiral (CSP).²² La interacció diferenciada de cada un dels estereoisòmers amb la fase estacionària quiral és el que permet una separació de les

²⁰ Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441.

²¹ Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2411.

²² Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347.

²³ (a) Sicoli, G.; Jiang, Z.; Jicsinsky, L.; Schurig, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4092. (b) Schurig, V.; Nowotny, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 939.

substàncies. Amb la separació també s'aconsegueixen eliminar les possibles substàncies contaminants, així que no repercuteixen en l'anàlisi. Amb la variació de la columna o de les condicions de separació podem aplicar-les a un rang molt generalitzat de substàncies. En un proper capítol estendrem en més profunditat la tècnica de l'HPLC.

L'electroforesi capil·lar²⁴ i la ressonància magnètica nuclear (RMN) són dues tècniques aquirals que, en presència d'additius quirals, ens permeten mesurar pureses estereomèriques. L'electroforesi capil·lar, basada en la diferència de mobilitat d'espècies carregades en presència d'un camp elèctric, és un mètode ràpid i permet fer mesures de concentracions a nanoescala.

Amb la RMN, es poden observar diferències espectroscòpiques dels estereoisòmers quan cada un d'ells interacciona formant complexos amb un agent enantiopur addicionat a la solució. La dades obtingudes ens permeten mesurar la puresa enantiomèrica, sovint es pot determinar la configuració absoluta del substrat, i també es pot extreure informació estructural dels complexos. És una tècnica molt versàtil perquè es poden aplicar una gran diversitat d'experiments de RMN per obtenir informació, és vàlida per tot tipus de molècules, és ràpida i permet treballar a baixes concentracions. Tot seguit entrem en més profunditat sobre la RMN.

²⁴ Vespalec, R.; Bocek. P. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3715.

5 DETERMINACIÓ DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA PER RMN EN PRESENCIA D'UN CSA.

Perquè, mitjançant la RMN es puguin determinar composicions de mescles d'enantiòmers, és necessària la presència d'un agent quirals que interaccioni i diastereomeritzi els components enantiomèrics. En un medi aquiral, els enantiòmers mostrarien les senyals isocrones mentre que la interacció amb un auxiliar quirals provoca una anisocronia de les senyals, doncs la complexació fa les molècules diastereotòpiques. La diferència dels desplaçaments químics, ens permet integrar les bandes i quantificar la composició relativa d'enantiòmers.

El tipus d'associació que fa possible la diastereotopia, depèn de les característiques de l'agent quirals. En podem trobar de tres tipus:²⁵

- Agents de derivatització quirals (CDAs),²⁶ els quals s'enllacen covalentment amb el substrat, derivatitzant-lo.
- Reactius de desplaçament quirals (CSLRs),²⁷ amb els que es forma, amb el substrat, un complex organometàl·lic.
- Agents de solvatació quirals (CSAs),²⁸ els quals s'associen amb el substrat mitjançant interaccions no enllaçants. Tot seguit en desenvolupem aquest apartat.

5.1 FONAMENTS DEL RECOONEIXEMENT QUIRAL DELS CSAs

Els agents de solvatació quirals són molècules dissenyades per associar-se amb els components d'una mescla d'enantiòmers i, gràcies al reconeixement quirals, poder-ne determinar la composició a través de la RMN.

El reconeixement quirals es basa en una associació diferencial amb cada un dels enantiòmers. Aquesta associació es basa en una complexació per tres punts

²⁵ (a) Wenzel, T. J.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, 15, 256. (b) Dawson, B. A.; Mattok, G. L. *Pharmeuropa* **1997**, 9, 2, 347.

²⁶ (a) Rodriguez-Esrich, S.; Popa, D.; Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 18, 3829. (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.

²⁷ (a) Peters, J. A.; Huskens, J.; Rober, D. J. *Prog. RMN Spectros.* **1996**, 28, 283. (b) Sullivan, G. R. *Top. Stereochem.* **1976**, 10, 287.

²⁸ Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top Stereochem.* **1982**, 13, 263.

d'interaccions no enllaçants.²⁹ La naturalesa d'aquestes interaccions determina les característiques estructurals del CSA, i també s'acorden amb els tipus de substrats reconeguts.

Dos punts d'associació es produeixen entre grups funcionals complementaris basats en interaccions per pont d'hidrògen, interaccions dipolars, interaccions estèriques, interaccions àcid-base,... Per exemple, el model de CSA tipus ariltrifluorometilcarbinol (veure Figura 5-1) pot exposar el grup hidroxil a una base per formar un pont d'hidrògen. Per una altra banda, el protó unit al centre quiral, que té caràcter àcid per l'efecte electroatracent del CF₃, interacciona amb un altre centre bàsic del substrat. En el cas de les 1-aril-2,2,2-trifluoroetilamines (veure Figura 5-2), l'amina serà sensible a interaccionar amb centres àcids i el protó àcid amb bàsics. Es dedueixen, segons aquestes consideracions, els tipus de substrats que seran més diferenciables per cada CSA.



Figura 5-1 Model de solvatació entre ariltrifluorometilcarbinols com a CSA i substrats dibàsics.



Figura 5-2 Model de solvatació entre 1-aril-2,2,2-trifluoroetilamines com a CSA i substrats amb un centre àcid i un bàsic.

El tercer punt d'interacció es produeix entre zones aromàtiques dels dos components, que generen una atracció per π,π -stacking. Aquest fenomen és important perquè estabilitza la complexació. Però, a més, cada un dels complexos pateix una anisotropia magnètica diferent, la qual cosa té efectes molt importants a l'anàlisi per RMN, còpsats en la diferència dels desplaçaments químics entre els complexos d'associació.

²⁹ (a) Dalglish, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 3940. (b) Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 263.

5.2 ASPECTES ESTRUCTURALS DELS CSAs

En concordança amb els fonaments del reconeixement quiral que es produeix entre el CSA i els substrats quirals, existeixen una sèrie d'agents complexants estructuralment formats per:

- Una zona aromàtica. Es presenten moltes variacions encara que s'observa que les superfícies més grans creen una anisotropia magnètica més gran. Igualment, la orientació també és un factor important per a la diferenciació dels senyals anisocrons dels complexos.
- El grup funcional, el responsable de l'associació. Existeix una ampla oferta de CSAs amb diferents grups funcionals, perquè cada tipus de substrat, segons la seva naturalesa, necessita una complementarietat diferent.
- El grup unit al carboni quiral. El seu volum fa variar la dinàmica de la molècula. S'ha trobat que la rigidesa fa disminuir la mitja conformacional, reduint el número de conformacions a aquelles que generen no equivalència espectral.
- L'augment de funcionalització pot generar un entorn quiral més important a partir d'una major formació de complexos diastereomèrics. Observem a la Figura 5-3 que es poden generar diferents associacions interconvertibles amb l'equilibri de formació, mitjançant girs que no comporten una separació molt gran de les espècies. Les associacions més importants es produeixen per complexació bidentada en els que els components estan més fixats i més propers, provocant diferències espacials i efectes de l'anisotropia magnètica, més importants.

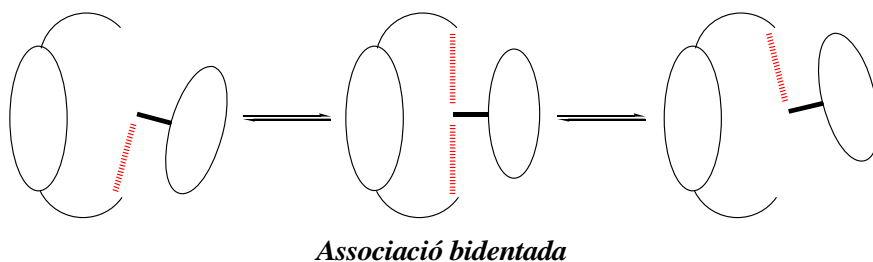


Figura 5-3 Associacions monodentades i bidentada, que es poden donar entre un substrats i CSA difuncionals.

També és important tenir en compte que les estructures tinguin un espectre senzill i que no interfereixi amb el del substrat. Ha de ser assequible sintèticament i que tinguin una extensió com a CSA al màxim de substrats.

5.3 EL MÈTODE EXPERIMENTAL

En el cas de tenir una mostra problema de dos enantiòmers, la seva mescla amb un CSA enantiomèricament pur, genera dos equilibris de complexació, que de forma general s'esquematitzen com:



L'equilibri genera dues espècies solvatades, $[R_{\text{CSA}} \cdot R^*]$ i $[R_{\text{CSA}} \cdot S^*]$ diastereomèriques que presenten espectres intrínsecs diferents. Però també coexisteixen, amb un equilibri ràpid (en termes de ressonància), amb les espècies no complexades, R^* i S^* , els nuclis de les quals són isocrons i, per tant, presentaran espectres idèntics. Donada la lentitud de la tècnica de la RMN respecte la velocitat de complexació, els senyals seran la mitja de l'estat complexat i el lliure. Però, tot i així, l'associació ens permetrà observar els senyals de cada un dels enantiòmers (en el medi quiral del CSA) amb una diferència de desplaçaments químics ($\Delta\delta$) que es pot expressar amb les equacions :

$$\delta_{\text{Robs}} = p_R \delta_R + (1 - p_R) \delta_{[R_{\text{CSA}} \cdot R^*]} \quad \text{Equació 5-1}$$

$$\delta_{\text{Sobs}} = p_S \delta_S + (1 - p_S) \delta_{[R_{\text{CSA}} \cdot S^*]} \quad \text{Equació 5-2}$$

On p_R i p_S són les poblacions relatives dels enantiòmers lliures.

$$\Delta\Delta\delta = \Delta\delta_{\text{Robs}} - \Delta\delta_{\text{Sobs}} \quad \text{Equació 5-3}$$

$$\text{on } \Delta\delta = |\delta_{\text{obs}} - \delta_R|.$$

Si a l'Equació 5-3 es substitueixen les definicions de δ_{Robs} i δ_{Sobs} de l'Equació 5-1 i Equació 5-2 i s'expressa $K_i = (1 - p_i)/p_i$, s'obté el següent:

$$\Delta\Delta\delta = p_R (\delta_R + K_R \delta_{[R_{\text{CSA}} \cdot R^*]}) - p_S (\delta_S + K_S \delta_{[R_{\text{CSA}} \cdot S^*]}) \quad \text{Equació 5-4}$$

D'aquesta equació es pot deduir, llavors, que l'anisocronia dels senyals vindrà provocada per **(a)** les diferències espectrals intrínseques dels complexos ($\Delta\delta_{[R_{\text{CSA}} \cdot R^*]}$ i $\Delta\delta_{[R_{\text{CSA}} \cdot S^*]}$), que provindrien de les diferències geomètriques, i/o **(b)** les diferències en l'estabilitat dels dos complexos (K_R i K_S).

Experimentalment el mètode consisteix en mesclar, en el mateix tub de ressonància, la mescla dels enantiòmers amb el solvent quiral, tot dissolt en el

dissolvent més adequat. Seguidament es fa l'espectre de ^1H -RMN (com el més comú) i ja es pot mesurar l'excés enantiomèric, que és proporcional a la relació d'alçades o d'àrees de dos pics anisocrons.

5.4 MESURA ÒPTIMA DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA

Les característiques de les mesures (precisió i sensibilitat) que s'obtenen, es corresponen, per una banda, a les pròpies de la RMN, o sigui, que es poden aplicar totes les possibilitats que aquesta tècnica permet. L'acumulació de senyal permetrà una alta sensibilitat, l'augment de la resolució permetrà un millor precisió. A més, les diverses metodologies que ens permet la RMN, com per exemple els mètodes bidimensionals o l'efecte $n\text{Oe}$, ens permeten estudiar el mecanisme i les espècies implicades.

Altres paràmetres de mesura, com són el descens de la temperatura o la naturalesa dels solvent, faran optimitzar l'anàlisi.

Per últim és crucial, per una mesura òptima, l'elecció del CSA més adequat, que es complementi amb la naturalesa del substrat.

6 ESTUDI DE LES INTERACCIONS MOLECULARS

L'examinació dels fenòmens que provoquen el reconeixement diferencial de substrats quirals amb un CSA, és bàsic per poder avançar en la tècnica. La interpretació de les interaccions intermoleculars que es produeixen entre els CSAs i els soluts, ens permeten interpretar com són els complexos d'associació que permeten el reconeixement quiral. D'aquesta manera, es poden preveure millores en nous CSAs, o podem preveure quin serà el CSA més adequat per separar un determinat substrat quiral.

La mateixa RMN, ens permet, no només determinar la puresa enantiomèrica, sino que és una tècnica prou potent com per ampliar els coneixements dels fenòmens de reconeixement quiral. Amb aplicacions matemàtiques, podem determinar l'estequiometria dels complexos diastereomèrics formats entre el CSA i cada un dels enantiòmers del substrat, i també les constants d'equilibri. La geometria dels complexos es pot concretar mitjançant diversos experiments de RMN, com serien els experiments nOe, amb el que podem detectar la proximitat espacial de certs grups, entre els que possiblement hi haurà una interacció intermolecular. La interpretació de la geometria també es pot completar amb la realització de càlculs teòrics per dinàmica molecular.

6.1 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA. EL MÈTODE DE JOB³⁰

La determinació de l'estequiometria dels complexos formats és un requisit imprescindible per, posteriorment, aplicar adequadament la tècnica de determinació de la constant d'equilibri. La determinació per RMN en processos ràpids en solució, es fa, principalment amb el mètode de la variació continua, altrament anomenat mètode de Job.

El procediment experimental consisteix en preparar solucions compostes per diferents proporcions de substrat i de CSA, per englobar, així, condicions que afavoreixin diferents estequiometries, principalment 1:1, 1:2 i 2:1. Es preparen solucions que mantinguin una concentració total, C_t , constant (Equació 6-2) i de cada una se n'enregistren els desplaçaments químics dels protons, que és a on es poden observar variacions més accentuades amb la complexació.

³⁰ (a) Job, P. *Ann. Chem.* **1928**, 9, 113. (b) Ingham, K. C. *Anal. Biochemistry* **1975**, 68, 660. (c) Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151. (d) Connors, K. In *Binding constants, the measurement of molecular complex stabilit*, Wiley-interscience, New York, **1987**, cap.2, p.24.

Considerant que es forma un complex S_mL_n entre S i L i que de cada mescla definim la relació de concentracions x mostrada a l'Equació 6-1:



$$x_S = \frac{[S]_t}{[C]_t} \quad x_L = \frac{[L]_t}{[C]_t} \quad \text{Equació 6-1}$$

$$C_t = [S]_t + [L]_t \quad \text{Equació 6-2}$$

$$[S]_t = [S]_f + m[S_mL_n] \quad \text{Equació 6-3}$$

$$[L]_t = [L]_f + n[S_mL_n] \quad \text{Equació 6-4}$$

Podem determinar la seva estequiometria n/m segons el desenvolupament matemàtic que es deriva del següent tractament de les dades de la variació dels desplaçaments químics. El desplaçament químic observat, δ_{obs} , vindrà determinat, en l'equilibri ràpid de formació, pel desplaçament químic de la forma lliure, δ_f , i pel de la forma complexada δ_c , segons l'equació:

$$\delta_{obs} [S]_t = \delta_c [S_mL_n] + \delta_f [S]_f \quad \text{Equació 6-5}$$

$$\delta_{obs} [L]_t = \delta_c [S_mL_n] + \delta_f [L]_f \quad \text{Equació 6-6}$$

A on δ_c i δ_f són els desplaçaments químics de protons del substrat o del lligand, en les formes complexada o lliure, respectivament. $[S]_t$ i $[L]_t$ són les concentracions totals de substrat i lligand (de suma constant) i $[S]_f$ i $[L]_f$ les concentracions en les formes lliures.

Al representar $\Delta\delta_{obs} [S]_t$ versus x_S o $\Delta\delta_{obs} [L]_t$ versus x_L , essent $\Delta\delta_{obs} = \delta_{obs} - \delta_f$, s'obté una corba parabòlica, el vèrtex de la qual es troba en el punt:

$$x_{m\acute{a}x} = \frac{m}{m+n} \quad \text{Equació 6-7}$$

d'on s'obté directament el coeficient estequiomètric.

Així, si existeix un complex 1:1, s'obtindrà una paràbola simètrica centrada a $x = 0.5$ (Figura 6-1 esquerra), mentre que si observem el vèrtex desplaçat (exemple a la dreta de la figura), el complex format serà 2:1 o 1:2. Ja que el mètode de Job assumeix l'existència d'un únic complex, si n'existeixen més, la corba no compleix amb el polinomi.

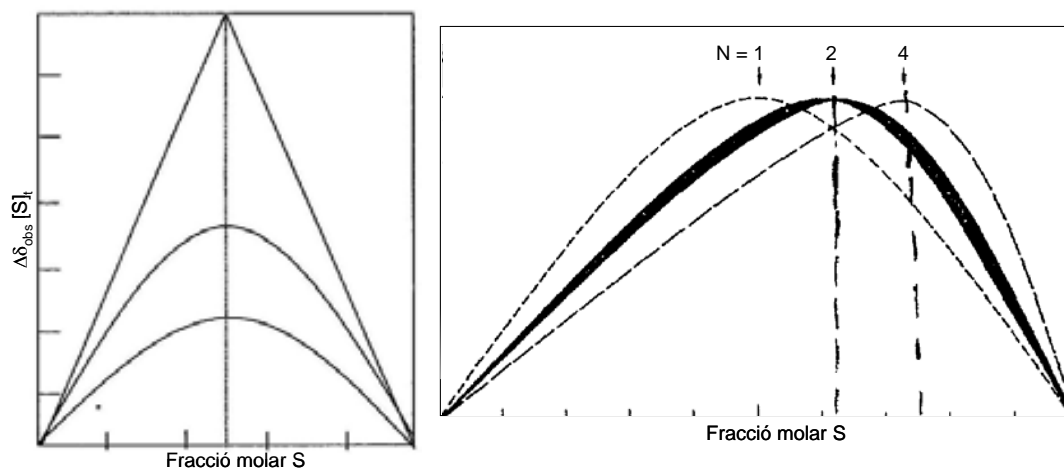


Figura 6-1A l'esquerra es representa la gràfica de la variació continua de les corbes de tres sistemes hipotètics amb diferent constant de formació i estequiometries 1:1. A la dreta les corbes asimètriques de sistemes amb estequiometria 1:2 i 1:4.

6.2 DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT TERMODINÀMICA. EL MÈTODE EQUIMOLAR

Les constants termodinàmiques associades als processos de complexació, també es poden determinar a través de la RMN, mitjançant una multitud de mètodes descrits a la bibliografia.^{30c} Els més utilitzats són el mètodes gràfics, com poden ser el tractament de Benesi-Hildebrand,³¹ Two-step³² o Scatchard,³³ els quals són aplicables en sistemes a on el complex format és 1:1. També hi ha altres mètodes com l'ajust de corbes o mitjançant experiments de difusió per gradients en RMN.

A la present tesi doctoral, s'aplicarà el mètode Equimolar, un mètode gràfic que a diferència dels anteriors, no es restringeix a sistemes de complexació 1:1, sino que poden existir varis complexos amb diferent proporció estequiomètrica.

Aquest mètode, que va ser desenvolupat per Bouquant i Chucho,³⁴ considera la simplificació algebraica que es dona quan la concentració inicial de solut (S_0) i de CSA (L_0) són iguals. Ja que dels experiments realitzats en el nostre grup de recerca, es troba

³¹ (a) Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703. (b) Hanna, M. W.; Ashbaugh, A. L. *J. Phys. Chem* **1964**, 68, 811.

³² Johnston, Jr.; Shapiro, B. L.; Proulx, T. W.; Godwin, A. D.; Pearce, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 542.

³³ Scatchard, G. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1949**, 51, 660.

³⁴ Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 23, 2337.

que l'estequiometria 1:1 és la més usual, mostrem el desenvolupament matemàtic per aquesta complexació.



$$K_1 = \frac{[SL]}{[S][L]} = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL])(L_0 - [SL])} \quad \text{Equació 6-8}$$

Considerant que la diferència observada del desplaçament químic amb la complexació ve determinat per (veure equacions del mètode de Job):

$$\Delta\delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_f = \frac{[SL]}{S_0} \delta_c \quad \text{Equació 6-9}$$

La seva combinació amb l'equació de l'equilibri de complexació ens permet expressar:

$$K_1 = \frac{S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}}{\left(S_0 - S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}\right)^2} \quad \text{Equació 6-10}$$

La qual es pot derivar respecte $\Delta\delta$ per obtenir la següent expressió (desenvolupament a l'apartat A3.1.1 de l'Annex):

$$\Delta\delta \approx \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\Delta\delta}{S_0}} \quad \text{Equació 6-11}$$

Si representem la diferència dels desplaçaments químics dels protons diferenciats, $\Delta\delta$, vs $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ obtenim una recta, el pendent de la qual és $(\delta_c/K_1)^{1/2}$ i l'ordenada a l'origen és δ_c . Amb aquestes dades podem extreure el valor de la constant de formació K_1 i amb l'Equació 6-12 podrem determinar l'energia lliure de formació, ΔG° associada al procés (kJ/mol).

$$\Delta G^\circ = -\frac{RT}{1000} \ln K_1 \quad \text{Equació 6-12}$$

6.3 L'EFECTE NUCLEAR OVERHAUSER

La potència de la RMN es fa palès en la diversitat d'experiments que es poden realitzar per extreure informació estructural dels complexos d'associació. L'experiment

nOe ens pot ajudar a determinar la configuració, la conformació, la formació d'interaccions no enllaçants i altres dades estructurals, de molècules i complexos.³⁵

En aquest experiment observem un augment d'intensitat dels spins (l'efecte nOe) en l'espectre quan un altre nucli proper en l'espai, és pertorbat per un camp de radiofreqüència selectiva. La saturació del nucli pertorbat elimina les diferències de població entre les transicions de spin, provocant així, l'activació del mecanisme de relaxament dipolar creuat, pel qual es produeix el relaxament per arribar a l'equilibri tèrmic, amb canvis de població de nuclis propers.

L'efecte nOe es defineix com:

$$nOe = \int_1(S) = \frac{(I - I_0)}{I_0} \quad \text{Equació 6-13}$$

On S és el nucli saturat, I és la intensitat del nucli observat després de la saturació de S, i I₀ la intensitat del nucli observat en absència de la saturació de S.

L'observació de nOes intermoleculars ens permet definir les interaccions no enllaçants entre molècules associades. En aquests casos, és important que el complex format sigui prou estable perquè una població gran donarà una intensitat major de nOe (factor termodinàmic). Igualment la complexació també ha de tenir un temps de vida suficient (factor cinètic) com perquè la probabilitat de relaxament creuat entre els nuclis intermoleculars, sigui significativa.

Es poden aplicar diferents experiments, com en el que es selecciona la magnetització per gradients amb excitació selectiva, evitant magnetitzacions no desitjades (experiment DPFGENOE).³⁶ D'aquesta forma, s'obtenen espectres sense artefactes de resta, a diferència del que succeeix amb el NOEDIFF. Igualment, existeixen els anàlegs bidimensionals NOESY i ROESY.

³⁵ Jaime, C.; Redondo, J.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5227.

³⁶ Stott, K.; Stonehaus, J.; Keeler, J.; Hwang, T. L.; Shaka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4199.

6.4 CÀLCULS TEÒRICS PER MECÀNICA MOLECULAR

La mecànica molecular és una metodologia de càlcul que, en la present tesi doctoral, i tal com s'ha anat fent en el nostre grup de recerca,³⁷ ens servirà per recolzar resultats experimentals. Els càlculs aporten informació sobre l'energia i les conformacions tan de molècules com d'associacions de molècules.

El càlcul consisteix en definir, inicialment la molècula, com un conjunt d'esferes (àtoms de dimensions definides) unides a molles (forces elàstiques o harmòniques). Les forces es descriuen com funcions d'energia potencial i es defineixen segons paràmetres optimitzats de diferents caràcters estructurals, com les distàncies d'enllaç, els angles,... Aquests paràmetres es defineixen amb un conjunt de funcions que s'anomenen camp de forces. N'existeixen de diferents tipus, enfocats, cada un, a determinar un cert tipus de propietats, o per adaptar-se a un cert tipus de molècules. Els més utilitzats són l'MM3 (Allinger),³⁸ l'AMBER (Kollman),³⁹ el CHARMM (Karplus)⁴⁰ o el Glycam (Woods).⁴¹

L'energia potencial del sistema resultant, anomenada també energia estèrica, es defineix com la suma de funcions potencials que reproduïxen les característiques de la molècula. Inclou, principalment, els termes d'energia de la deformació dels angles, de la compressió i extensió del enllaços, de torsió dels enllaços i de les interaccions no enllaçants.

El valor obtingut d'energia, no té cap significat físic però les diferències d'energia entre geometries diferents d'una mateixa molècula o complex, són útils per determinar les poblacions relatives.

Experimentalment, el procediment s'inicia amb una elecció adequada del camp de forces, i una definició, per part de l'investigador, de certs paràmetres com podrien ser la simulació del model de solvatació o la constant dielèctrica. Amb aquestes condicions, es parteix d'una geometria inicial i es busca la geometria de mínima energia a base d'anar variant els angles dièdres.

³⁷ (a) Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6,1307. (b) Pomares, M.; Grabuleda, X., Jaime, C.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 885.

³⁸ Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8522.

³⁹ Weiner, P. K.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1981**, 2, 287.

⁴⁰ Brooks, B. R. *et al. J. Comput. Chem.* **1983**, 4, 187.

⁴¹ Woods, R. J.; Dwek, R. A.; Edge, C. J.; Fraser-Reid, B. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 3832.

7 DETERMINACIÓ DE LA BARRERA DE ROTACIÓ PER RMN⁴²

La ressonància magnètica nuclear dinàmica (RMND) és l'aplicació de la RMN a l'anàlisi de processos dinàmics de les molècules, com poden ser els equilibris conformacionals. Aquesta tècnica ens permet posar de manifest els processos cinètics d'intercanvi entre nuclis, i així poder determinar les constants de velocitats corresponents, així com l'energia associada al procés de canvi.⁴³

Els experiments de RMND es basen en la velocitat relativa entre el procés de bescanvi entre nuclis i la velocitat de la detecció. Els nuclis bescanviats s'observaran com dues senyals diferenciades si el temps d'enregistrar l'espectre és inferior al temps associat a la diferència de freqüències del dos nuclis, segons l'Equació 7-1.

$$t = \frac{\sqrt{2}}{2\pi\Delta\nu} \quad \text{Equació 7-1}$$

Si la detecció és més ràpida, es produirà un col·lapse dels senyals dels dos nuclis, observant-se un sol senyal.

L'anàlisi del perfil de línia (*Complete Line Shape Analysis, CLSA*) és un dels mètodes RMND més emprats en l'estudi de processos cinètics.⁴⁴ És apropiada per determinar barreres de rotació d'entre 8 i 20 kcal/mol mentre que per processos més energètics no és factible perquè les temperatures elevades que s'han d'assolir produeixen moltes dificultats pràctiques. En aquests casos es pot utilitzar un estudi per transferència de nOe.⁴⁵

La metodologia de CLSA⁴⁶ es basa en enregistrar una sèrie d'espectres a diferents temperatures englobant, desde temperatures baixes, l'intercanvi prou lent entre els nuclis com perquè s'observin els senyals separats, fins a temperatures altes, quan observarem el col·lapse dels senyals dels nuclis degut a l'intercanvi ràpid.

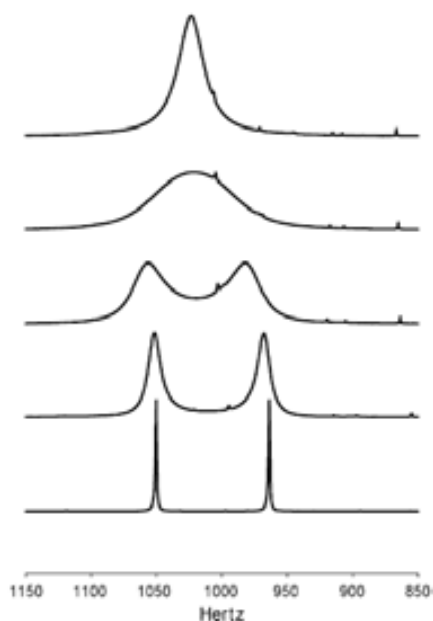
⁴² Bain, A. D. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2003**, 43, 63.

⁴³ Sandström, J. In *Dinamic NMR spectroscopy* Academia Press. London-New York, **1982**.

⁴⁴ Nagawa, Y.; Honda, K.; Nakanishi, H. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34, 78.

⁴⁵ (a) Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6521. (b) Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 27.

⁴⁶ (a) Gutowsky, H. S.; Mc Call, D. W.; Slichter, C. P. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 279. (b) Gutowsky, H. S.; Hala, C. H. *J. Chem. Phys.* **1956**, 25, 1228.



Espectre 7-1 Aspecte del col.lapse de dos senyals a mesura s'augmenta la temperatura.

A partir d'aquests experiments es pot determinar la temperatura de coalescència, T_c quan es produeix el col.lapse dels senyals en un d'únic. Aquesta temperatura correspon a l'espectre en el que s'obté un pic amb una amplada, a mitja alçada, que correspon a la diferència de freqüències entre els dos nuclis quan, a baixa temperatura, són diferenciables. En aquest punt, podem determinar el valor de la constant de velocitat, que compleix l'Equació 7-2:

$$k = \frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}} \quad \text{Equació 7-2}$$

L'equació d'Eyring ens permet relacionar la constant de velocitat amb la corresponent energia lliure d'activació:

$$k = \frac{Kk_B T \exp\left(\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right)}{h} \quad \text{Equació 7-3}$$

on K és el coeficient de transmissió que s'aproxima a la unitat, k_B és la constant de Boltzmann, h és la constant de Plank i T és la temperatura de treball.

Per substitució dels paràmetres anteriors pels seus valors i la linealització de l'equació, obtenim:

$$\Delta G^\ddagger = 4.58 \cdot 10^{-3} T \left[10.32 + \log\left(\frac{T}{k}\right) \right] \quad \text{Equació 7-4}$$

El valor de l'energia lliure d'activació (kcal/mol) es determina per substitució de la temperatura de coalescència (T_c en graus Kelvin) i la constant de velocitat obtinguda (s^{-1}).

La metodologia de CLSA implica una gran simplicitat pràctica i la determinació de barreres de rotació ha donat bons resultats.⁴⁷ Igualment, té les seves limitacions en el sentit que només es pot aplicar quan els dos nuclis que es bescanvien són igualment poblats, quan la cinètica del bescanvi és de primer ordre, i quan no hi ha acoblament entre ells. Per casos més complexos, s'utilitzen programes de simulació que, per comparació amb els espectres experimentals, i un cop definits, per l'investigador, el sistema d'spin, els desplaçaments químics i les poblacions relatives dels nuclis, permeten l'obtenció de la constant de velocitat a cada temperatura.

⁴⁷ Post, D.; Carlson, E. H.; Raban, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 656.

8 FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS. RESOLUCIÓ D'ENANTIÒMERS

La resolució dels enantiòmers d'una mescla mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) amb fases estacionàries quirals (CSP) és una eina molt utilitzada i estesa a un ampli ram de l'estereoquímica.⁴⁸ El desenvolupament de diferents rebliments quirals ha permès adaptar-se a la naturalesa de molts tipus de substàncies, així, es poden trobar CSP formades per proteïnes,⁴⁹ per ciclodextrines o per cel·lulosa.⁵⁰ També existeixen les anomenades sintètiques, que estan formades per molècules de baix pes molecular òpticament actives. Són de cost més elevat però presenten una capacitat d'enantiodiferenciació superior i més específica. Moltes de les columnes sintètiques han estat dissenyades per W. H. Pirkle.⁵¹

La separació dels enantiòmers mitjançant una fase estacionària quiral es basa en un reconeixement enantioselectiu, és a dir, en una interacció diferenciada entre els enantiòmers i la fase quiral. La mescla d'enantiòmers que s'injecta a la columna quiral, és adsorbida per la superfície, produint-se interaccions no enllaçants de tipus ponts d'hidrògen, dipol-dipol, π -stacking o interaccions estèriques. Es formen, així, adsorbats diastereomèrics per cada un dels enantiòmers, amb diferents energies de formació. L'elució de la mostra impulsada per la fase mòbil a través de tota la columna, anirà produint continúes adsorcions en les que s'assolirà l'equilibri de formació del complex diastereomèric cada vegada, per obtenir, al final, una separació física dels enantiòmers. Aquesta separació dependrà del què es defineix com el factor de selectivitat:

$$\alpha = \frac{K_A}{K_B} \qquad \text{Equació 8-1}$$

que és funció de les constants d'equilibri d'adsorció dels enantiòmers, com a exemple, A i B.

⁴⁸ Allenmar, S. In *Chromatographic enantioseparation: Methods and Applications*. New York; Ellis Horwood, **1988**, cap. 7, p. 90.

⁴⁹ Hermansson, J. *J. Chromatogr.* **1983**, 269, 71.

⁵⁰ Hoffman, J. L. *Anal. Biochem.* **1970**, 33, 209.

⁵¹ (a) Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C.; Mahler, G.; Corey, D.; Reno, D.; Alessi, D. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4991. (b) Wolf, C.; Pranatharthiharan, L.; Volpe, E. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 3287.

La complexació diastereomèrica es basa en una interacció, per tres punts, entre el substrat i la fase estacionària quiral, basada en la teoria descrita per Dalgliesh^{29a}. Tot i així, el compliment de les tres interaccions no és estricte, degut a la ràpida adsorció i desorció de les molècules.

Finalment, mostrem, a la Figura 8-1, l'estructura de la CSP sintètica que es va fer servir a la present tesi doctoral. És una columna dissenyada per W. H. Pirkle, és de tipus (*R,R*)-Whelk-01 i el rebliment quiral està format per (*3R,4R*)-4-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahidrofenantrè.

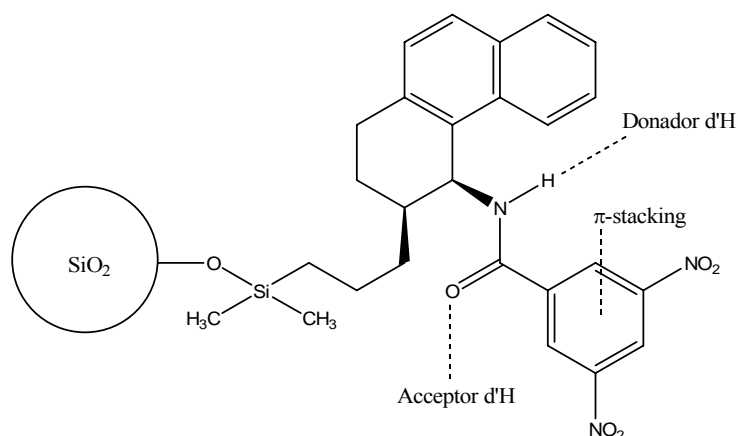


Figura 8-1 Rebliment quiral de la columna Whelk-01.

La seva estructura conté la 3,5-dinitrobenzamida, que és un grup π -àcid, el grup amida, que pot interactuar com a donador per pont d'hidrògen, i el carbonil, susceptible a acceptar enllaços d'hidrògen. Posteriorment l'estructura quiral en què es basa el rebliment també s'ha aplicat com a agent de solvatació quiral.⁵²

⁵² Koscho, M. E.; Pirkle, W. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3345.

9 ESTUDIS DEL CSA DIFUNCIONAL α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL, ABTE (17)¹⁹

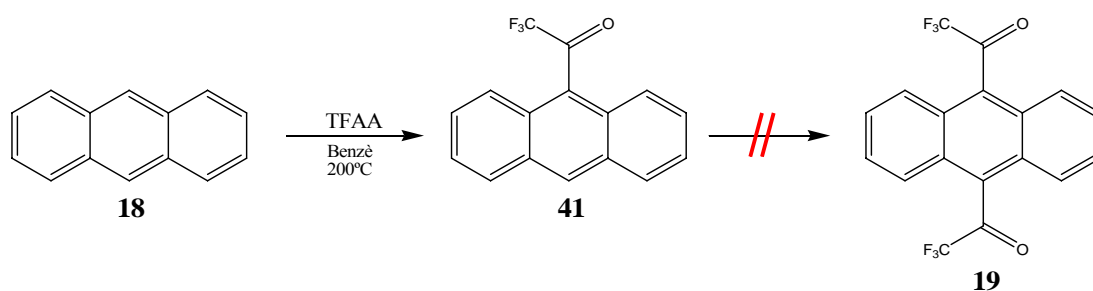
9.1 INTRODUCCIÓ

Una de les línies d'estudi del nostre grup de recerca ha sigut la síntesi de nous agents de solvatació quiral difuncionals, amb els que les múltiples i més pròximes associacions amb els substrats a enantiodiferenciar (veure apartat 5.2), poden permetre un augment del reconeixement quiral.

Per això es va considerar la síntesi de l'anàleg difuncional del ja eficaç alcohol de Pirkle (**1**), l' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17** (ABTE).⁵³ D'ell se'n va desenvolupar una síntesi, que descriurem a continuació, l'estudi estructural i el seu comportament com a CSA. D'aquest darrer es va poder comprobar que la difuncionalitat fa augmentar la capacitat enantiodiferenciadora del CSA.

9.2 SÍNTESI

Com a primer plantejament es considerà que la ruta de síntesi del seu anàleg monofuncional podria ser una opció per a la obtenció d'ABTE (Esquema 9-1).⁵⁴ Malauradament, la primera etapa d'aquesta ruta sintètica, que consistia en una doble acilació de Friedel-Crafts de l'antracè, no va portar-nos al precursor desitjat 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè **19**.

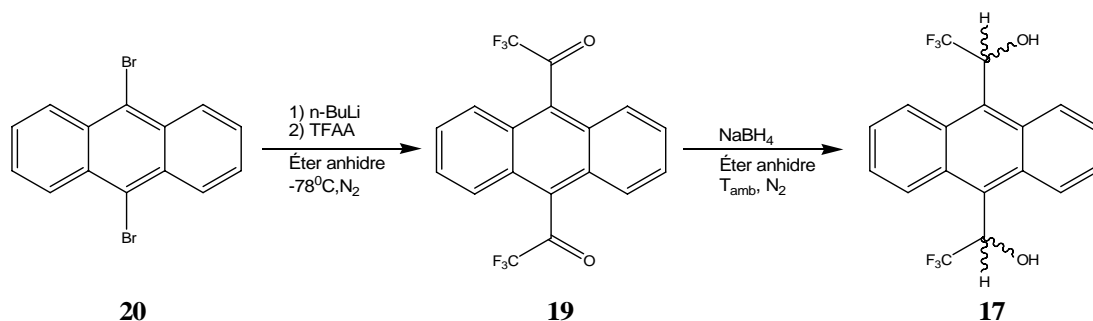


Esquema 9-1 Primera ruta de síntesi proposada per a la obtenció del CSA **17**, a partir del precursor **19**.

⁵³ Pomares, M. *Estudi de nous agents de solvatació quiral: α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol i altres*. Director de tesi: Albert Virgili. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química Orgànica. Febrer 2002.

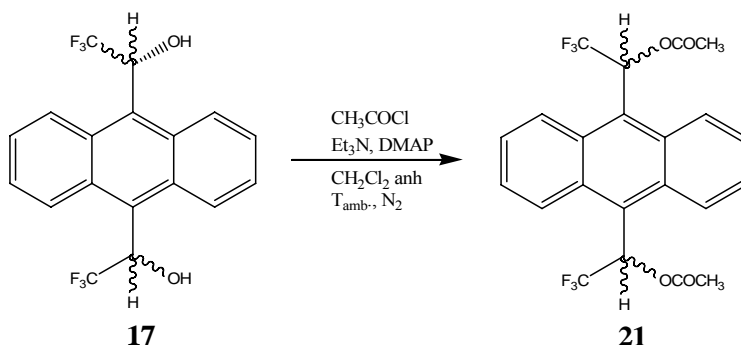
⁵⁴ Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem* **1977**, 42, 384.

Es va dissenyar una nova ruta sintètica (Esquema 9-2), que consistia en una substitució d'anhídrid trifluoroacètic sobre antracè (en forma aniònica).⁵³ Amb aquesta síntesi s'obté l'intermedi **19** en un 30% de rendiment, i amb la subsegüent reducció, s'obté el racèmic del producte desitjat **17** amb un 70% de rendiment. La descripció sintètica es pot veure a l'apartat 22.1 de la part experimental.



Esquema 9-2 Ruta sintètica per a obtenir el racèmic de **17**.

La mescla racèmica conté tres estereoisòmers, l'(*R,R*)-**17**, l'(*S,S*)-**17** i l'(*RS,SR*)-**17**, els dos primers enantiomèrics i el tercer (corresponent a un 50% de la mescla) *meso*. La necessitat de que el CSA sigui enantiopur ens portà a dissenyar la separació dels tres estereoisòmers, que es va fer mitjançant HPLC quiral amb una prèvia derivatització per obtenir una millor separació (amb la reacció d'acetilació que es mostra a l'Esquema 9-3 i que es descriu a l'apartat 22.1.3 de la part experimental).



Esquema 9-3 Derivatització per acetilació de l'alcohol de **17**.

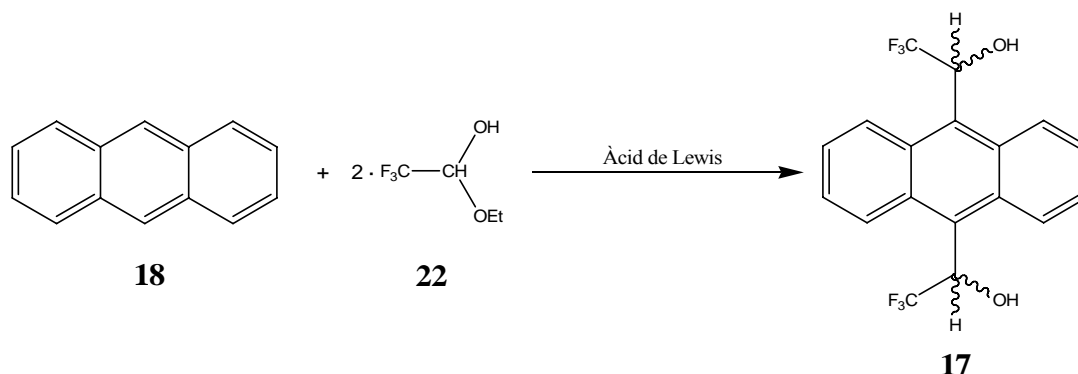
9.3 CONCLUSIONS

En resum, es dissenyà una ruta sintètica per obtenir el racèmic de l'ABTE amb rendiments mitjants. És una ruta econòmica i va ser factible quan es va assajar a escala més gran. És la no estereoselectivitat de la ruta, l'inconvenient més gran per a la obtenció d'una substància que, per la seva aplicació com a CSA, és necessària la seva enantiopuresa. La separació física a través de l'HPLC encareix el procediment pel gran consum de dissolvent, i a més és una tècnica lenta. Igualment, de la mescla racèmica

només s'aprofiten, com a agents de solvatació quiral, els estereoisòmers quirals. El 50% de la mescla que està formada per l'estereoisòmer *meso*, es desprecia perquè no és òpticament actiu. S'ha de precisar, però, que encara que no sigui òpticament actiu, si que pot formar associacions diastereoselectives, és més, a la present tesi doctoral es recorre a aquest isòmer per observar el comportament associatiu dels CSAs difuncionals (veure apartat 12.3.4). En canvi no val com a CSA perquè totes les possibles associacions que es produeixen amb un enantiòmer, donen lloc a complexos enantiomèrics (i no diastereomèrics) amb els que es formen amb l'altre enantiòmer del substrat.

10 NOVES RUTES DE SÍNTESI DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL (17)

10.1 SUBSTITUCIÓ ELECTRÒFILA AROMÀTICA A L'ANTRACÈ



Esquema 10-1 Síntesi de **17** per substitució electròfila aromàtica.

Per optimitzar el rendiment químic de la síntesi ja descrita en el nostre grup de recerca per obtenir el CSA **17**, ens plantegem la ruta de l'Esquema 10-1. Manté una estructura similar, en el sentit que la síntesi parteix d'antracè com el grup nucleofílic i es pretén arribar a **17** per la formació de 2 enllaços C-C. Com a electròfil trobem a la bibliografia que el trifluoroacetaldehid seria una opció adequada.⁵⁵ Com a tal, és una substància difícil de manipular perquè és un gas a temperatura ambient i és inestable en medis pròtics i en presència d'àcids de Lewis. Com a alternativa a aquest producte, domina molt l'ús, per l'obtenció d'una extensa varietat d' α -trifluorometilalcohols,^{56,57,58} de l'hemiacetal etílic del trifluoroacetaldehid **22**, el qual està disponible comercialment i és estable.

⁵⁵ Shermolovich, Y. G.; Yemets, S. V. *J. Fluor. Chem.* **2000**, 101, 111.

⁵⁶ (a) Kubota, T.; Iijima, M.; Tanaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 1351. (b) Loh, T.; Li, X. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5611. (c) Ishihara, T.; Hayashi, H.; Tamanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5777.

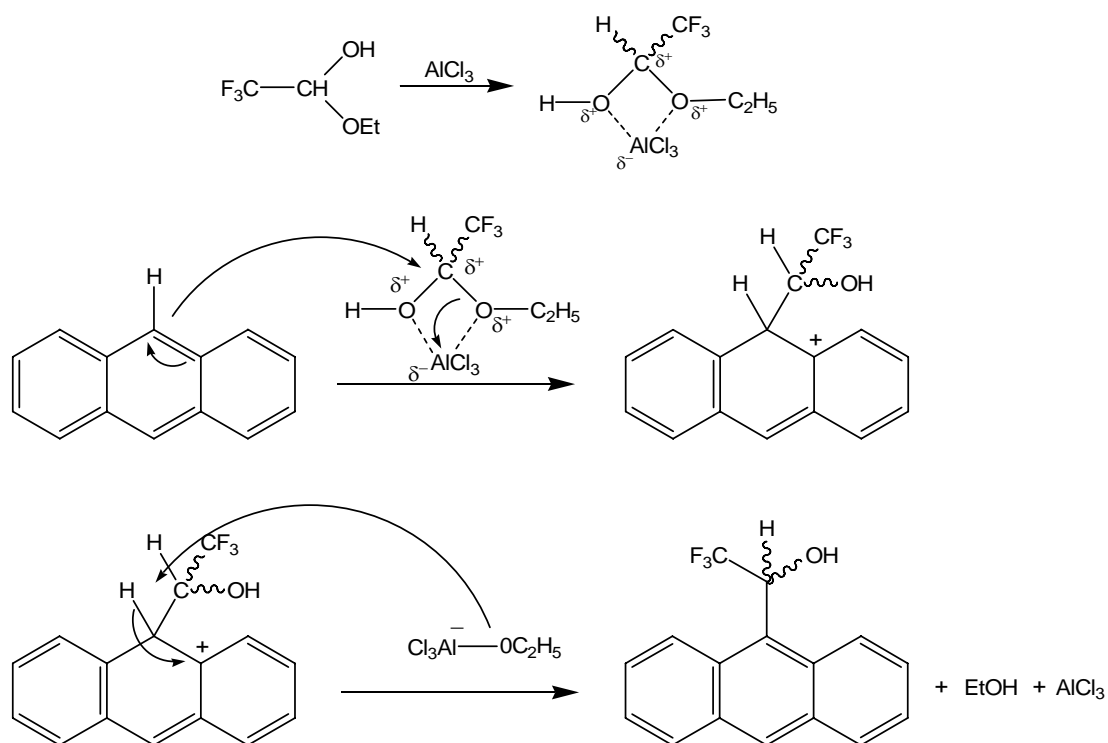
⁵⁷ Ito, H.; Sato, A.; Kobayashi, T.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **1998**, 2441.

⁵⁸ Gong, Y.; Kato, K.; Kimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 377.

De la reacció entre l'antracè **18** i l'hemiacetal **22**, per doble substitució electròfila tipus Friedel-Crafts, s'obtidria, amb un sol pas, el racèmic del producte desitjat, l'ABTE **17**. Aquesta reacció necessita ser activada amb un àcid de Lewis.^{59,60}

10.1.1 Mecanisme de la reacció

La reacció proposada és una substitució electròfila aromàtica de tipus Friedel-Crafts, donat que es forma un nou enllaç carboni-carboni. Aquest procés, un dels objectius més habituals de la química orgànica, necessita de la presència d'un catalitzador tipus àcid de Lewis perquè tingui èxit. Aquesta substància interacciona amb l'agent alquilant transmetent-li suficient electrofilia perquè ataqüi. Basant-nos en aquest fet, es proposa, per a la nostra reacció (simplificada a una funcionalització), el mecanisme que es mostra a l'Esquema 10-2.



Esquema 10-2 Les tres etapes del mecanisme de la reacció entre l'antracè **18** i l'hemiacetal **22**.

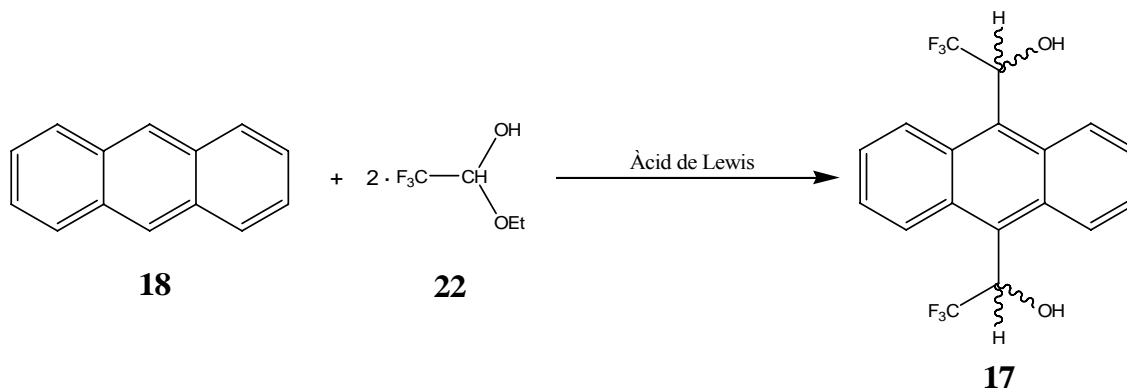
A la primera etapa, es produeix la iniciació de la reacció per activació de l'electròfil amb l'àcid de Lewis (com a exemple el triclorur d'alumini). Tot seguit l'atac

⁵⁹ (a) Omote, M.; Ando, A.; Takagi, T.; Koyama, M.; Kumadaki, I. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13961. (b) Sakumo, K.; Kuki, N.; Kuno, T.; Takagi, T.; Koyama, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *J. Fluor. Chem.* **1999**, 93, 165.

⁶⁰ Kiselyov, A. S.; Harvey, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4005.

electrofilic es produeix conjuntament amb l'eliminació del grup etòxid. Finalment, a la tercera etapa, s'elimina un protó de l'anell per recuperar l'aromaticitat.

10.1.2 Resultats



Esquema 10-3 Primera proposta de síntesi de **17** per substitució electròfila.

La reacció entre l'antracè **18** i l'hemiactal **22** s'assaja a diferents condicions de treball. Són les que es mostren a la Taula 10-1.

Entrada	Substrat 18	Reactiu 22	Àcid Lewis	CH ₂ Cl ₂	T	t	Producte
1	150mg (0,84mmols)	0,1ml (1eq.)	AlCl ₃ 110mg (1eq.)	10ml	Amb.	20h	1 (5%)
2	50mg (0,28 eq.)	0,16ml (5eq.)	AlCl ₃ 450mg (12eq.)	10ml	Amb.	3 dies	1 (70%) 23 (30%)
3	50mg (0,28 eq.)	0,13ml (4eq.)	Et ₂ AlCl ₂ 1,2ml sol. 1M (4eq.)	10ml	40°C	6h	No evoluciona
4	50mg (0,28 mg)	0,13ml (4eq.)	BF ₃ ·Me ₂ S 0,17ml (5,7eq.)	8ml	-78°C	3 dies	18 (90%) 1 (10%)
5	50mg (0,28 eq.)	0,13ml (4eq.)	BF ₃ ·Et ₂ O 0,9ml (24eq.)	10ml	40°C	3 dies	24 (100%)
6	50 mg (0,28mg)	0,13ml (4eq.)	BF ₃ ·Et ₂ O 1ml (28eq.)	10ml	Amb.	9h	1 (80%)
7	1,5g (8,4mmols)	3ml (3eq.)	BF ₃ ·Et ₂ O 25ml (23,5eq.)	75ml	Amb.	3,5h	1 (80%)

Taula 10-1 Condicions de la reacció de disubstitució de l'antracè amb l'hemiactal **22**.

En unes primeres condicions (Entrada 1, Taula 10-1), es treballa amb les mínimes quantitats de reactiu **22** per la substitució d'una posició, i iniciem l'estudi amb

AlCl_3 , considerat un dels àcids més actius. Mitjançant cromatografia gasosa (CG), s'observa la formació de 1-(9-antril) 2,2,2-trifluoroetanol **1** en un 5%.

En un segon intent (Entrada 2) s'augmenta la quantitat de reactiu **22** a 5 equivalents i es parteix amb 5 equivalents d'àcid de Lewis. Amb aquestes condicions s'observa (per CG) la formació de **1** en un 50% amb 1 h de reacció. Al cap de 20 h fem un altre control i, en observar que no hi ha més evolució, forcem les condicions afegint més àcid de Lewis. Això ho fem varies vegades fins que aconseguim, al cap de 72 h i amb una addició total de 12 equivalents de AlCl_3 , que desaparegui tot el substrat de partida, però, simultàniament es forma, en una quantitat important, 1-(9-antril)-1-cloro-2,2,2-trifluoroetà **23**.

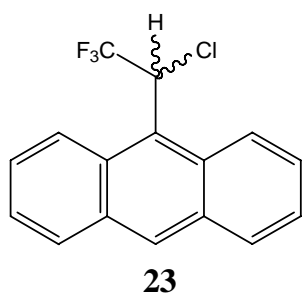


Figura 10-1 Producte obtingut **23**.

Amb un catalitzador més suau, com ara el Et_2AlCl_2 (Entrada 3) podríem evitar la formació del substrat no desitjat **23**, però l'evolució, en aquest cas, és nul·la.

La síntesi de l'Entrada 4⁶⁰ es va iniciar amb una quantitat del nou catalitzador, el $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, de 4 equivalents. Es va observar, per cromatografia gasosa, una evolució, amb 24 h, d'un 7% de **1**. El dia següent, en veure que ja no hi havia progrés, es van addicionar 1,7 equivalents més de catalitzador. Malauradament, no es va veure evolució apreciable en 24 h més.

Es fan assaigs amb un altre àcid de Lewis, el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. En unes primeres condicions (Entrada 5) s'addicionen, inicialment, 4 equivalents del reactiu **22** i 4 equivalents de l'àcid de Lewis. Al cap d'1 h, l'evolució és gairebé nul·la (no és així en el cas d'usar AlCl_3). Decidim forçar les condicions escalfant a temperatura de reflux però no s'observa cap canvi. Donat que sembla més important la quantitat de catalitzador perquè evolucioni la reacció (com succeeix a l'Entrada 2), afegim, amb varies fraccions, 20 equivalents més de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. S'arriba a un 80% de **1** al cap de 24 h de reacció, però amb el temps degrada fins tenir, després de 48 h més, exclusivament 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetà **24**.

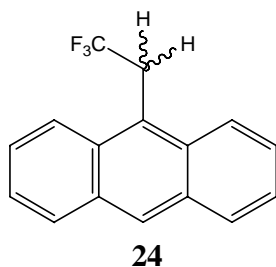


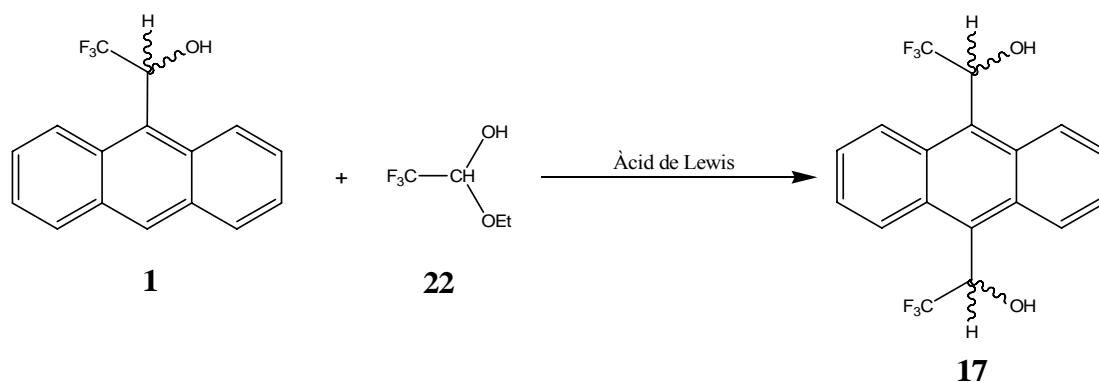
Figura 10-2 Producte obtingut **24**.

La reacció de l'Entrada 6, segueix el model anterior (Entrada 5). Iniciem la reacció amb 7 equivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, la qual cosa ens permet situar-nos a un rendiment del 30% del substrat **1** al cap de 3 h de reacció. L'addició de 21 equivalents més (amb dues fraccions) ens permeten obtenir el substrat **1**, amb un 80% de rendiment (segons l'anàlisi per cromatografia) i al cap de 9 h de reacció. Es para ràpidament el procés sense obtenir el producte no desitjat **24**.

Aquests 6 models inicials no ens permeten obtenir el substrat desitjat, l' α, α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**. La segona substitució no es produeix perquè el grup α -trifluorometilalcohol desactiva inductivament l'antracè.

Tanmateix, la utilització de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Entrada 6) com a catalitzador, dona rendiments molt bons de **1** i la degradació posterior es pot controlar fàcilment, doncs és molt tardana (en el cas d'utilitzar AlCl_3 el rendiment podria arribar a ser bo si no fos que es produeix una degradació simultània). Seria apte, llavors, per a la síntesi de l'alcohol de Pirkle **1**. Per provar la seva reproduïbilitat a escales majors es fa una última reacció (Entrada 7) partint de 1,5 g d'antracè, 3 equivalents del reactiu **22** i 5 equivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El rendiment evoluciona amb l'addició, cada 30 minuts, aproximadament, de 4 fraccions més de 5 equivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, fins a un 90% de **1** (controlat mitjançant cromatografia gasosa) i amb un temps de 3,5 h. En aquest moment es para la reacció ràpidament amb el procediment descrit a l'apartat 22.2 de la part experimental. Seguidament es purifica el producte amb una columna de gravetat. S'aïlla, finalment, el 80% del producte **1**.

A partir de **1** sintetitzat, es va intentar fer la segona substitució, tal com es descriu a l'Esquema 10-4.



Esquema 10-4 Ruta de la segona substitució, per obtenir **17**.

Aquesta reacció s'assajà amb $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5 eq.) però l'evolució va ser nul·la. Amb TiCl_4 , un àcid de Lewis amb una activitat semblant al AlCl_3 , va degradar de forma anàloga, per donar **24**.

10.1.3 Conclusions

Amb els experiments realitzats, podem concloure que l'electrofilia de l'hemiacetal **22** no és prou enèrgica com per alquilar la segona posició, que està desactivada, inductivament, pel substituent ja addicionat.

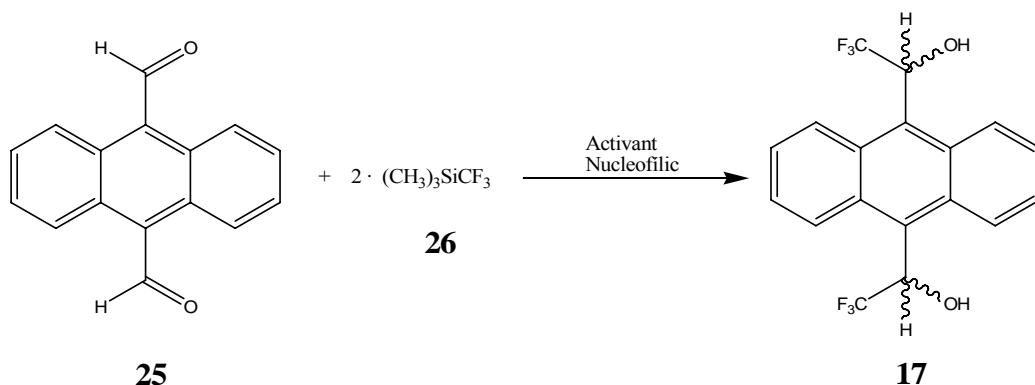
En quant als àcids de Lewis, aquells que són més suaus, com el Et_2AlCl_2 , no activen suficientment l'electròfil, sense observar, ni tan sols, la primera substitució. Els àcids de Lewis més fort, com el AlCl_3 , degraden l'intermedi **1**.

En aquest punt es decideix, acompanyats pels resultats que obteníem per la segona via (que s'explicarà a continuació), abandonar aquesta via com a possible mètode de síntesi de α, α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**.

Tanmateix, el model de síntesi amb $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Entrades **6** i **7**, Taula 10-1) es pot considerar, com hem comentat breument ja, com una alternativa de síntesi de l'alcohol de Pirkle **1**, tenint en compte que aquesta nova reacció és ràpida i se n'obtenen uns rendiments bons.⁶¹

⁶¹ Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2, 384.

10.2 SÍNTESI DE L'ABTE 17 PER TRIFLUOROMETILACIÓ



Esquema 10-5 Nova proposta de síntesi de l'ABTE 17.

Com a nova proposta per optimitzar la síntesi de **17**, ens plantejem un canvi del centre reactiu. Tal com hem comprovat, una doble substitució sobre l'antracè és difícil per la seva baixa reactivitat. Però podem partir d'un antracè difuncionalitzat, i, a través de la modificació d'aquestes funcions, obtenir el producte desitjat **17**.

De la molècula **17**, els dos grups CF_3 són els grups més adequats per desconnectar retrosintèticament. A la bibliografia es troben un ampli ventall de reaccions a on el grup CF_3^- actua com a nucleòfil. En elles s'han utilitzat una gran varietat de substrats com són CF_3I^{62} o CF_3Br , dels que s'obté l'anió mitjançant la seva metal·lació. Degut a l'alt preu dels reactius, al seu efecte contaminant i a la dificultat de la reacció, s'utilitzà, com a alternativa, el CF_3H^{63} però en l'actualitat, s'ha generalitzat l'ús, gràcies als bons rendiments que proporciona, del reactiu de Ruppert TMSCF_3 **26**,⁶⁴ encara que continuament es van sintetitzant nous derivats.⁶⁵

Com a grup electrofílic, la utilització de 9,10-antracendialdehid **25**⁶⁶ ens permetrà arribar directament al producte desitjat **17**, després d'una doble

⁶² Solladie-Cavallo, A.; Farkhani, D.; Fritz, S.; Lazrak, T.; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 37, 4117

⁶³ Folléas, B.; Marek, I.; Normant, J. F.; Jalmes, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2973.

⁶⁴ Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457.

⁶⁵ (a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 18, 3253. (b) Large, S.; Roques, N.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8848.

⁶⁶ Klanderman, B. H. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2618.

trifluorometilació per part del TMSCF_3 **26**. Aquest procés, segons el mecanisme que es descriu tot seguit, necessita la presència d'un agent activant de tipus nucleofílic.⁶⁷

Aquest tipus de reacció s'engloba amb les reaccions de perfluoroalquilació de carbonils aromàtics, recentment descrites a la bibliografia, amb amplis estudis i excel·lents resultats.^{68,69,70,71}

10.2.1 Mecanisme de la reacció

El funcionament d'aquesta reacció es va aplicar en anterioritat per a reaccions d'alquilació i arilació de grups carbonil⁷² però actualment s'estén a reaccions de perfluoroalquilació.⁶⁸

El mecanisme es descriu en tres passos.^{70,71} En el primer, el d'iniciació (Esquema 10-6 **(I)**), el catalitzador desplaça l'anió CF_3^- , que s'addiciona a l'aldehid donant lloc a l'alcoxiderivat, veritable catalitzador de la reacció. Aquesta espècie és la que a l'etapa de propagació (Esquema 10-6 **(P)**) desplaça novament l'anió reactiu CF_3^- i dona lloc al derivat sililat de l'alcohol desitjat i es regenera l'agent de propagació. En un últim procés (Esquema 10-6 **(H)**), el producte de reacció s'hidrolitza.

La reaccionabilitat d'aquest sistema es basa en la teoria dels àcids i bases durs i tous.^{70,73} Així, el grup CF_3^- és una base tova que s'associa al carboni carbonílic (àcid tou). Paral·lelament, l'alcòxid és una base dura que reacciona bé amb el nucli dur de silici corresponent.

De la mateixa manera, els catalitzadors més utilitzats pel desplaçament del grup SiMe_3^+ en l'etapa d'iniciació, s'associen bé amb l'àtom de silici perquè són centres bàsics durs. Així, són molt usuals agents com el fluorur de N-tetrabutilamoni (TBAF) o el tertbutòxid de potassi.

⁶⁷ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Panja, C.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 61.

⁶⁸ Iseki, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13887.

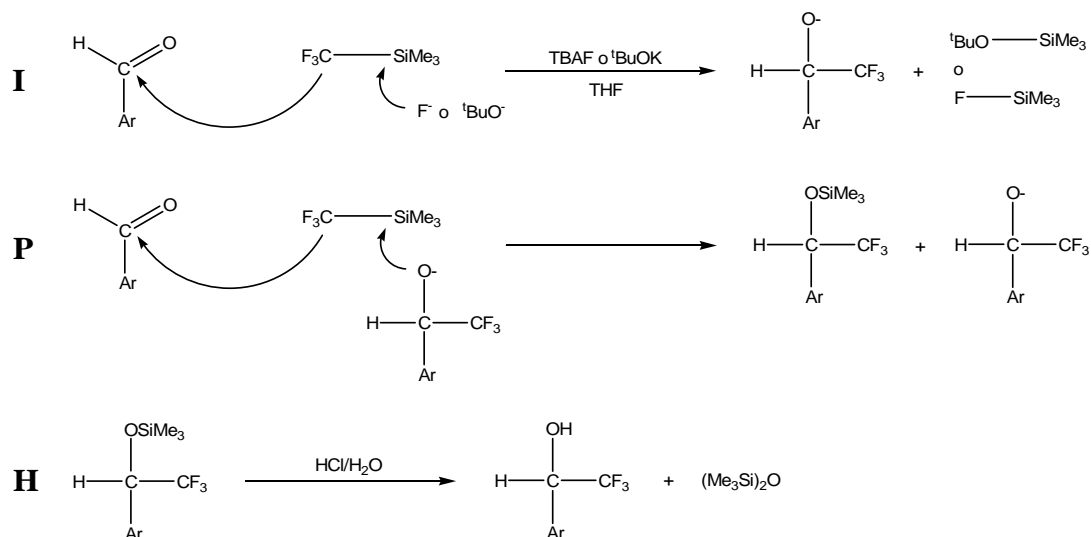
⁶⁹ Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137.

⁷⁰ Krishnamurti, R.; Bellew, D. R.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984.

⁷¹ Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393.

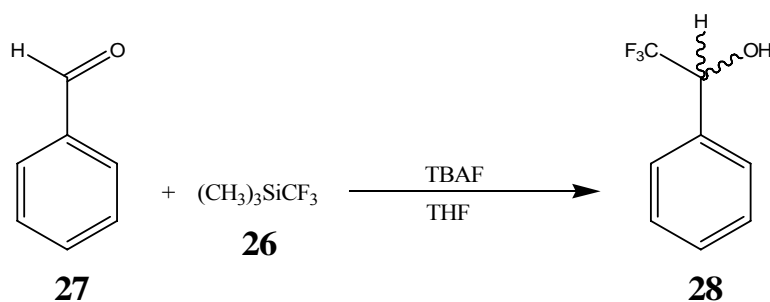
⁷² (a) Furin, G. G. *Tetrahedron* **1988**, 44, 2675. (b) Ricci, A., Fiorenza, M.; Grifagni, M. A.; Bartolini, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5079.

⁷³ Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570.



Esquema 10-6 Esquematzació del mecanisme de la reacció, format per (I) iniciació, (P) propagació i (H) hidròlisi.

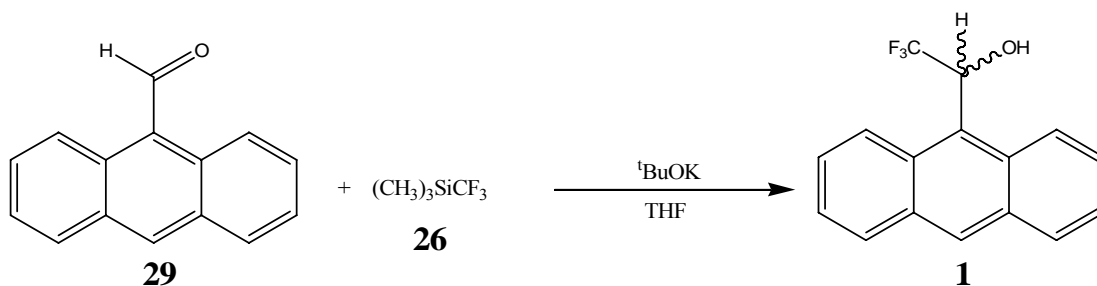
10.2.2 Resultats



Esquema 10-7 Reacció de trifluorometilació del benzal·hid.

Iniciem l'estudi de la trifluorometilació amb la síntesi sobre benzal·hid **27** (Esquema 10-7), reacció que ja està descrita a la bibliografia⁷¹ però volem emular per confirmar els resultats. Es fan diverses proves amb 50 ml de **27**, 1.2 eq. de TMSCF₃ **26** i 0.25 eq. de TBAF. A la primera i després de 90 h. de reacció, no s'observa cap evolució. Ja que la presència d'H₂O al medi, molt usual si no es treballa amb compte, ens impediria la iniciació de la reacció, a les següents reaccions es tracta prèviament el TBAF per anhidritzar-lo.^{72b} Tot i així, en cap dels casos s'observa evolució a **28**.

Així que, tot i seguir les pautes descrites a la bibliografia, no aconseguim tenir cap resultat. Que l'evolució sigui zero, significa, possiblement, que no s'inicia la reacció perquè no hem pogut eliminar l'aigua que absorbeix fàcilment el TBAF. Per això rectificuem l'estudi amb el canvi del catalitzador.



Esquema 10-8 Assaig de la reacció de trifluorometilació amb un nou catalitzador.

Seguidament s'assaja la reacció amb un nou catalitzador, el $t\text{BuOK}$, el qual és més bàsic que el TBAF i també s'associa bé amb el silici perquè l'oxigen és un centre dur.

Es van fer proves de trifluorometilació sobre el 9-antraldehyd **29**.⁶⁸ La reacció de 100 mg de **29** amb 1.5 eq. de TMSCF_3 i 0.3 eq. de $t\text{BuOK}$ va evolucionar, amb 1 h., cap a un 100% del derivat sililat del producte desitjat **1** (Figura 10-3).

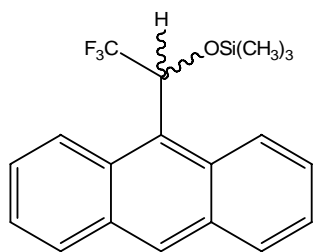
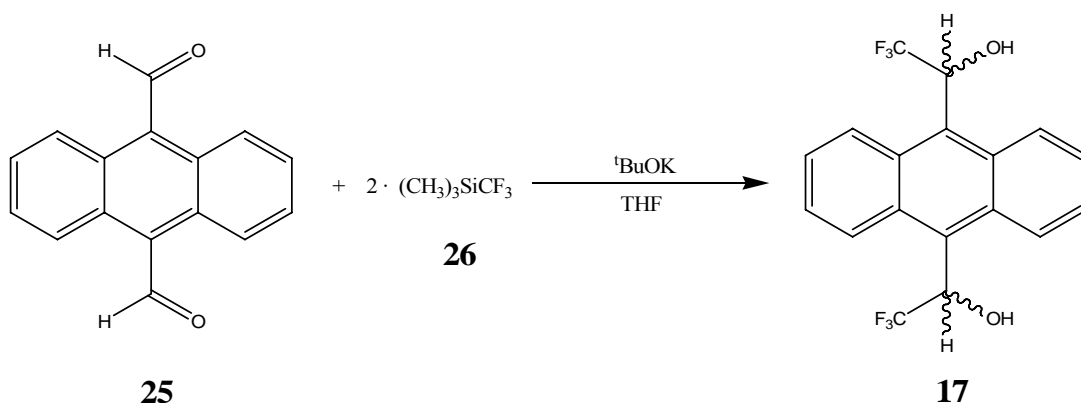


Figura 10-3 Sililat de **1**.

La hidròlisi transcorre en el mateix medi de la reacció, la qual es segueix per cromatografia gasosa. És lenta però s'obté, finalment, el producte desitjat **1** en un 100% de rendiment.



Esquema 10-9 Síntesi del producte **17** per doble trifluorometilació de **25**.

Aplicuem les condicions de reacció de la síntesi anterior, per, ara si, obtenir l'ABTE **17**. Per tant, s'ha de partir del 9,10-antraldehyd **25** i s'ha de donar una doble trifluorometilació.

A petita escala, 100 mg de **25** es fan reaccionar amb 3 eq. de TMSCF₃ **26** i 0.3 eq. de ^tBuOK. La formació del disililat de **17** (Figura 10-4), és ràpida i completa.

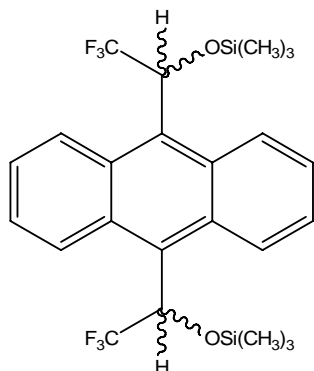


Figura 10-4 Disililat de **17**.

El procés d'hidròlisi, que es segueix per CG, també es dona lentament fins a obtenir l'ABTE **17** quantitativament.

Es fa l'escalat de la reacció a 1 g i 5 g del substrat de partida **25**. A la primera, s'observa una completa doble trifluorometilació per donar el disililat de **17** al cap de 17 hores. A la segona s'augmenten els equivalents del catalitzador, per accelerar el procés, que també transcorre cap a la formació, en un 100%, del disililat de **17**. En aquestes reaccions s'hidrolitza el producte amb l'addició, a la mescla, de HCl 1M i escalfant a reflux durant 1 h 30 min. S'obté quantitativament el producte desitjat ABTE **17**.

10.2.3 Conclusions

Per una banda, la formació d'un nou enllaç C-C, sobre els carbonis carbonílics dels derivats aldèhidics utilitzats, és més fàcil que fer-ho sobre l'antracè.

El poder nucleofílic del TMSCF₃ ha sigut modulats per dos catalitzadors. Quan hem utilitzat TBAF per assajar una reacció ja descrita a la literatura, no s'ha produït la trifluorometilació. Segurament, la presència d'humitat en el catalitzador, ha impedit la iniciació de la reacció.

El ^tBuOK és un agent més bàsic, que ens ha permès obtenir els racèmics tan de l'alcohol de Pirkle **1** com el producte desitjat ABTE **17**, amb rendiments quantitativament.

11 SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA D' α,α' -BIS-(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL (ABTE)

11.1 INTRODUCCIÓ

Arribats a aquest punt, ens plantegem abordar la millora de la obtenció dels enantiòmers de l'ABTE per separat.

Recordem que el mètode utilitzat per a separar els estereoisòmers després de qualsevol de les síntesis no estereoselectives dissenyades, consisteix en una separació física dels tres estereoisòmers de **17**. Primer es fa una derivatització del producte, seguidament es procedeix a la separació, mitjançant l'HPLC quirals i, finalment, s'hidrolitzen els productes finals. D'aquest procés tenim l'inconvenient que les dues reaccions del procés impliquen una disminució de rendiment. El procés de separació atorga rendiments estereomèrics molt bons, però, és un mètode lent i car (per la quantitat de dissolvent que es consumeix).

L'alternativa a la separació física dels estereoisòmers, són les reaccions amb les que se n'obté un preferentment. Aquestes són les reaccions estereoselectives i poden ser dels següents tipus:

- Precursors o reactius quirals

Aquest model consisteix en iniciar una reacció amb un reactiu o substrat quiral enantiomèricament pur. Són espècies que es poden comprar en la seva forma enantiopura.

- Auxiliar quiral

És una substància enantiomèricament pura que s'introdueix a l'estructura d'un reactiu o substrat per induir asimetria a la reacció. Posteriorment, i en avantatge del primer mètode, es pot recuperar, per reciclar-lo.

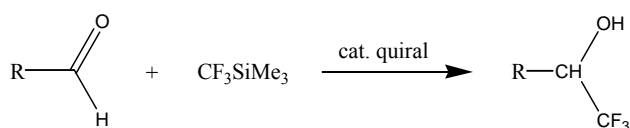
- Catàlisi quiral o enzimàtica

Són substàncies enantiomèricament pures que també indueixen asimetria a la reacció, a més de catalitzar. Té l'avantatge respecte als dos casos anteriors, que s'utilitza en quantitats no estequiomètriques i també es pot reciclar.

Iniciem l'estudi amb la recerca bibliogràfica, de la que s'extreu informació d'interès en síntesi asimètrica amb auxiliars quirals,⁷⁴ amb enzims⁷⁵ i de catàlisi quiral. Aquest últim mètode marca la línia del nostre estudi, plantejant-nos dues possibles vessants: l'addició asimètrica a aldehids (paral·lela a la síntesi descrita a l'apartat 10.2) i la reducció de cetones proquirals.

11.2 ADDICIÓ ASIMÈTRICA A ALDEHIDS

La trifluorometilació d'aldehids, descrita a l'apartat 10.2, també ha estat objecte d'estudi com a reacció enantioselectiva. Els grups de recerca de S. Prakash⁷⁶ i de K. Iseki^{68,69,77} han desenvolupat la síntesi mitjançant catàlisi quiral (Esquema 11-1).



Esquema 11-1 Trifluorometilació asimètrica amb un catalitzador quiral.

Els catalitzadors amb els que s'ha experimentat són, com ho són a la síntesi no estereoselectiva, bases dures. Per exemple, el fluorur de N-benzilcinconi (Figura 11-1 (A)), una amina quiral que produeix rendiments quantitatius però excessos enantiomèrics de l'ordre del 50%. Amb la quinina (Figura 11-1 (B)) s'obtenen rendiments baixos i e.e. del 20%.

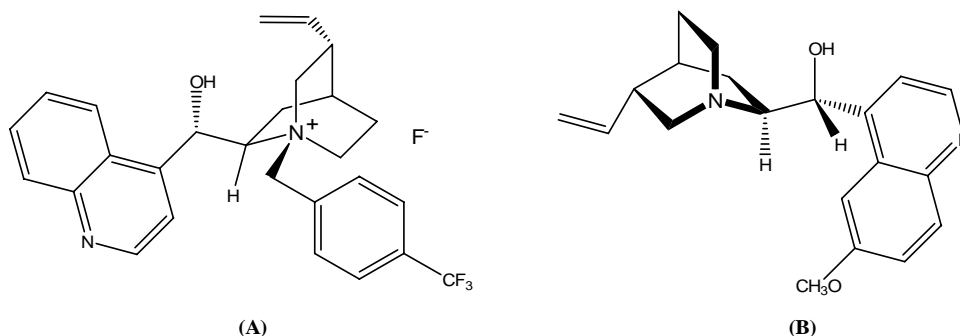


Figura 11-1 Exemple de dos catalitzador quirals per a trifluorometilar. (A) Fluorur de bencilcinconi i (B) quinina.

⁷⁴ (a) Matsutani, H.; Poras, H.; Kusumoto, T.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **1998**, 1259. (b) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589.

⁷⁵ Kato, K.; Katayama, M.; Fujii, S.; Kimoto, H. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1997**, 61, 194.

⁷⁶ Prakash, G. K.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757.

⁷⁷ Kuroki, Y.; Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8231.

Darrerament han desenvolupat sals de triaminosulfones quirals del tipus $[(R_2N)_3S]^+[Me_3SiF_2]^-$ però igualment, tot i que els rendiments són alts, els e.e. són de l'ordre del 40%.

A la bibliografia, la descripció d'aquest model de reacció, no és extensa i els resultats no són satisfactoris.

11.3 REDUCCIÓ ENANTIOSELECTIVA DE CETONES⁷⁸

La reducció enantioselectiva de cetones proquirals és un dels mètodes més utilitzats en l'obtenció d'alcohols secundaris enantiomèricament enriquits. Aquest mètode avarca una gran diversitat de substrats, aromàtics, alifàtics, naturals,... i s'han desenvolupat una gran varietat de mètodes d'inducció asimètrica tan estequiomètrics com catalítics.

11.3.1 Reducció amb hidrurs d'alumini modificats

Un dels mètodes estequiomètrics més desenvolupats és la reducció amb hidrurs metàl·lics modificats.

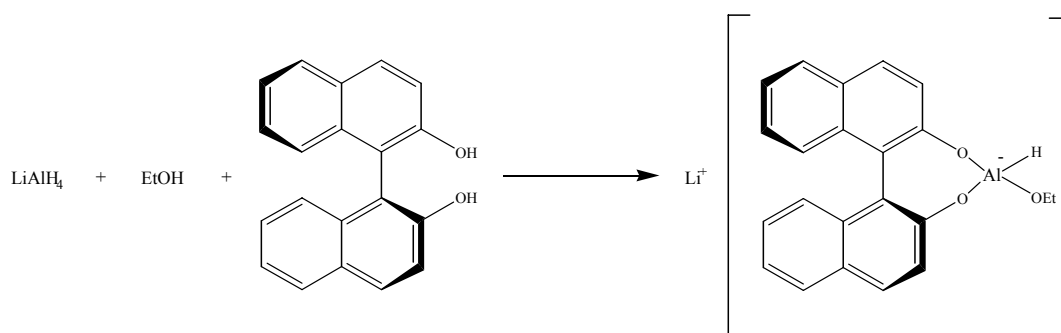
Majoritàriament a partir del $LiAlH_4$ es fan modificacions que consisteixen en el reemplaçament de tres hidrurs per modificadors quirals, procediment senzill gràcies a l'alta reactivitat d'aquests centres.

Amb el progrés s'han anat dissenyant una gran diversitat de modificadors quirals amb diferent naturalesa química per tal d'avarcar tot tipus de cetones proquirals. Les millores estructurals que s'han anat introduint, permeten aproximar-nos, en l'actualitat, al 100% d'enantioselectivitat.

Els primers modificadors quirals eren de tipus alcohol^{78a} però, a causa dels problemes d'estabilitat, han estat completament desplaçats pels bifenols.^{79,78c}

⁷⁸ (a) Itsuno, S. Enantioselective reduction of ketones In Paquette L. et al. *Organic reactions*. John Wiley & Sons, 1998. Vol. 52, p. 395-576. (b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. Catalytic Asymmetric Reactions, an overview In *Classics in total synthesis*. Weinheim: VCH, 1996. Appendix, p. 358. (c) Singh, V. K. *Synthesis* **1992**, 605.

⁷⁹ (a) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* 2005, 105, 857. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92.



Esquema 11-2 Formació del BINAL-H, un agent reductor modificat.

Per exemple, l'agent reductor que es mostra a l'Esquema 11-2, el BINAL-H, va aportar una gran millora en l'enantioselectivitat atorgant valors del 95% per la reducció de l'acetofenona o un 100% per la butirofenona. En general s'obtenen valors d'aquest ordre en la reducció de cetones aromàtiques, però també mostra un bon comportament amb cetones α,β -insaturades, acilestannats i cetones acetilèniques.^{78c,80}

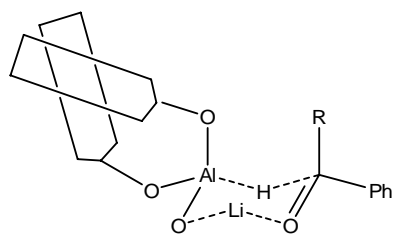


Figura 11-2 Estat de transició postulat per la reducció amb hidrurs d'alumini modificats.

El mecanisme de la reducció enantioselectiva amb reductors tipus BINAL-H, sembla que evoluciona a través d'un estat de transició en el que es forma un anell de 6 membres en forma de cadira. Aquesta estructura generaria diferències electròniques entre els substituents del carboni carbonílic, provocant la diferenciació enantiofacial.^{78a} A partir d'aquest model, s'han anat desenvolupant altres reductors derivats de l'hidrur d'alumini, en adaptació a una gran diversitat de cetones.

⁸⁰ Chong, J. M.; Mar, E. K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7709.

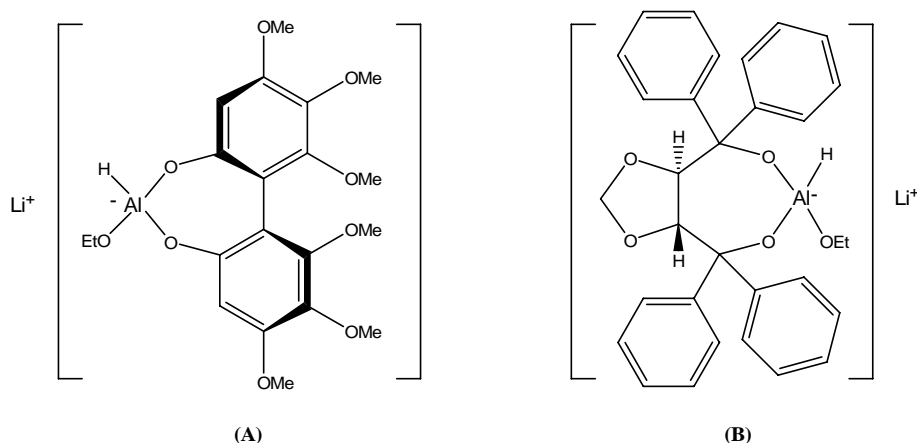


Figura 11-3 Altres exemples de reductors tipus hidrur d'alumini, modificats.

Per exemple, el reductor (a)⁸¹ de la Figura 11-3 és especialment adequat per cetones alifàtiques i el (b),⁷⁹ modificat amb TADDOL, té aplicacions similars al BINAL-H. Es poden trobar altres modificadors amb diferents funcions, com poden ser aminoalcohols o diamines.

11.3.2 Reducció amb hidrurs de bor modificats

De forma paral·lela als hidrurs d'alumini, existeixen reductors de bor que, modificats de diverses maneres, actuen, en condicions estequiomètriques, com inductors asimètrics.

Un primer cas, és la substitució d'hidrurs de l' NaBH_4 per modificadors quirals enantiopurs de diferent naturalesa química. S'han utilitzat àcids carboxílics com és l'àcid tartàric,⁸² α -aminoàcids⁸³ com la prolina o β -sulfonàcids com és la cisteïna⁸⁴ (veure Figura 11-4) S'obtenen valors d'enantioselectivitat de mitjans a alts.

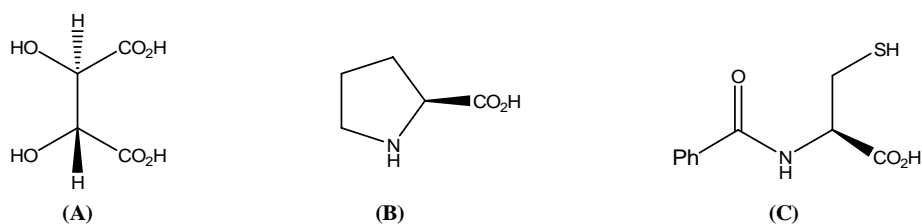


Figura 11-4 Modificadors quirals, de l'hidrur de bor. (A) (2*R*,3*R*)-(+)-àcid tartàric. (B) (*S*)-prolina. (C) (*R*)-*N*-benzoilcisteïna.

⁸¹ Rawson, D.; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 494.

⁸² (a) Hirao, A. et al. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, 45, 693. (b) Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1826.

⁸³ Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 1479.

⁸⁴ Soai, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1989**, 47, 11.

També s'han dissenyat diversos borhidrurs alquílics quirals amb estructures com la que es mostra a la Figura 11-5:⁸⁵

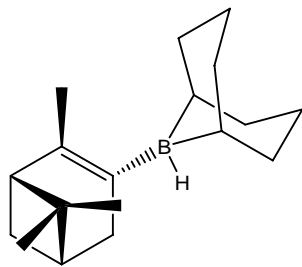


Figura 11-5 Exemple d'un hidrur de bor alquílic quiral, (B-3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonil hidrur).

Aquests reductors són adequats per una gran varietat de cetones i amb resultats generalitzats d'enantioselectivitat alts.

Una altra via de reducció amb hidrurs de bor, és la utilització del borà complexat amb bases quirals, com poden ser les amines. Ens trobem complexos com els que es mostren a la Figura 11-6:⁸⁶

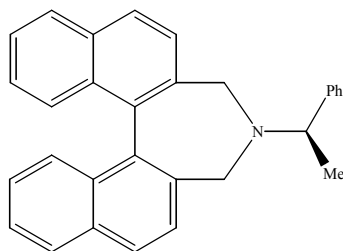


Figura 11-6 Amina que complexa el bor per formar un hidrur de bor quiral.

11.3.3 Reducció catalítica enantioselectiva

Encara que els mètodes estequiomètrics de reducció enantioselectiva (i generalitzat a altres tipus de reaccions) han anat evolucionant, els mètodes d'inducció catalítica asimètrica són, en general, preferents pel fet de no haver d'utilitzar un equivalent del reactiu quiral enantiopur.

La reducció de cetones proquirals de forma estereoespecífica es pot fer per hidrogenació o per hidrosil·lilació enantioselectiva. Es catalitzen amb complexos de metalls de transició amb lligands enantiopurs o amb enzims.^{78a,87}

⁸⁵ Brown, H. C.; Singaram, B.; Matthew, C. P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2712.

⁸⁶ (a) Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1145. (b) Periasamy, M.; Kanth, J. V. B.; Reddy, Ch. K. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1995**, 427.

⁸⁷ Arx, M.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3089.

Però un dels mètodes d'inducció catalítica més destacats, tan pels bons resultats enantiomèrics, com pels bons rendiments i per l'extensa aplicació, és la reducció tipus CBS (Corey-Bakshi-Shibata).⁸⁸ Es refereix a la reducció de cetones proquirals amb borà (o derivats) en presència de quantitats catalítiques d'oxazaborolidina, que actua de catalitzador i d'inductor de l'estereoespecificitat. Aquest mètode va ser inicialment aplicat al 1969 per Fiaud i Kagan⁸⁹ i el primer estudi exhaustiu va ser al 1981, quan Itsuno *et al*⁹⁰ van descriure aquest tipus de reducció sobre diferents cetones aromàtiques, amb borà i quantitats estequiomètriques de l'oxazaborolidina **30**, que es mostra a la Figura 11-7.

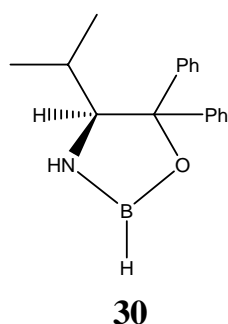


Figura 11-7 Estructura de la primera oxazaborolidina aplicada a catàlisi quiral en reduccions asimètriques.

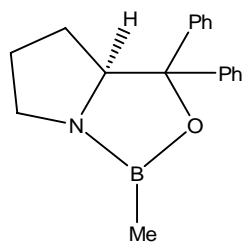
Al 1987 Corey *et al.*⁹¹ va descriure la funció catalítica de l'oxazaborolidina, desconeguda fins llavors. El progrés d'aquesta reacció es va encarrilar al disseny de nous catalitzadors amb l'objectiu de millorar l'enantioselectivitat del procés. Es van sintetitzar diverses oxazaborolidines més voluminoses, basades en l'estructura que es mostra a la Figura 11-8 i de les que Corey *et al* en va estudiar el comportament. Amb els últims anys la química de les oxazaborolidines ha fet un creixement extraordinari, convertint-se en una potent eina per a la reducció enantioselectiva de cetones proquirals.

⁸⁸ (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986. (b) Martens, J.; Wallbaum, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1475.

⁸⁹ Fiaud, J. C.; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1969**, 2742.

⁹⁰ Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315.

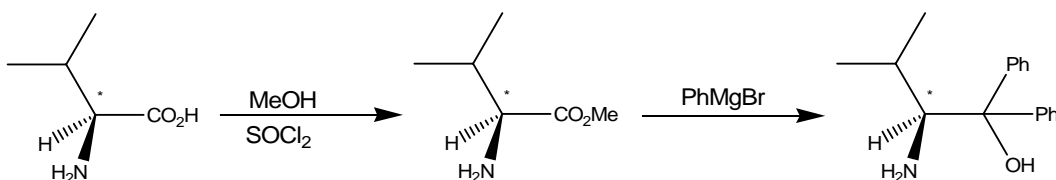
⁹¹ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.



31

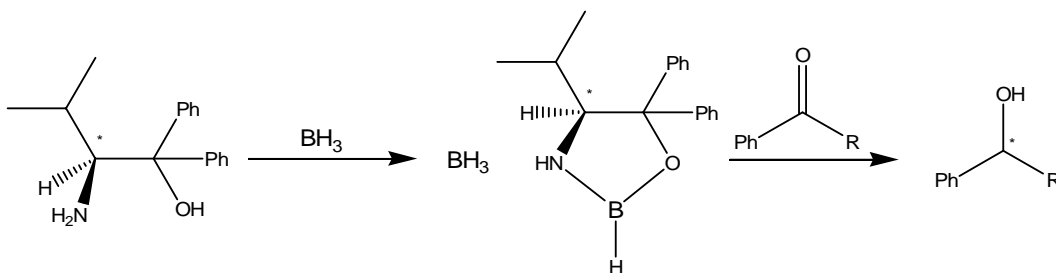
Figura 11-8 L'oxazaborolidina de Corey.

Les oxazaborolidines estan formades per una molècula de borà i un β -aminoalcohol enantiopur, que prové d' α -aminoàcids enantiopurs naturals. Per exemple, a l'Esquema 11-3 es mostra com a partir de (*S*)-valina, s'obté el β -aminoalcohol que compon l'oxazaborolidina de la Figura 11-7.



Esquema 11-3 Síntesi del β -aminoalcohol precursor de l'oxazaborolidina **30**.

Encara que n'hi ha de comercials, la formació de l'oxazaborolidina es pot fer *in situ*. És a dir, quan es procedeix a fer la reducció d'una cetona proquiral, s'addicionen quantitats catalítiques del β -aminoalcohol i el borà, que si també coincideix que és el reductor, se n'ha d'afegir en excés (Esquema 11-4).



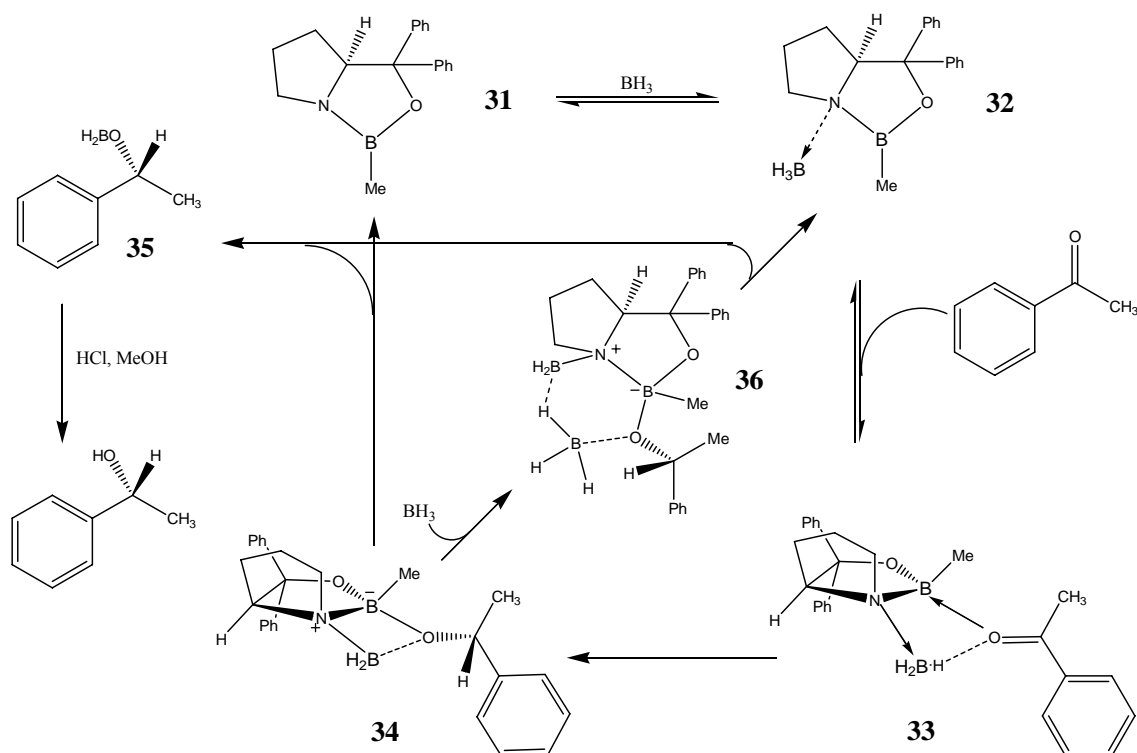
Esquema 11-4 Reacció esquemàtica de la reducció d'una cetona amb l'oxazaborolidina generada *in situ*.

El mecanisme de la reducció es descriu a l'Esquema 11-5, a on prenem com a exemple de cetona proquiral, la benzofenona i l'oxazaborolidina **31** com a catalitzador.

El primer pas és la coordinació del borà al nitrogen (centre bàsic) de l'oxazaborolidina **31**, que tal com es demostrà per Raig X⁹² ho fa de forma selectiva per

⁹² Corey, E. J.; Azimiora, M.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3429.

la cara α (respecte l'hidrògen del centre quiral). La coordinació formada en el complex oxazaborolidina-BH₃ **32** fa augmentar l'activitat del BH₃ com a donador d'hidrurs i la del bor endocíclic com a àcid de Lewis, facilitant, en global, la reducció de la cetona. L'aproximació de la cetona és en *cis* respecte el borà perquè els hidrurs estan més a prop, i amb el substituent més gran del carbonil allunyat de l'oxazaborolidina de manera que es minimitzen els efectes estèrics. Aquesta disposició genera un estat de transició **33**, de 6 membres, en el que es transfereix l'hidrur selectivament a una cara del carbonil. En resulta el producte reduït **34** del que es regenerarà l'oxazaborolidina mitjançant dues vies. Es pot produir una cicloeliminació per donar l'oxazaborolidina i el borinat **35**, o per addició d'una nova molècula de borà, es genera l'espècie **36**, que es descomposa per tornar a donar el complex **32** i el borinat **35**.



Esquema 11-5 Mecanisme proposat per la reducció tipus CBS.

Del mecanisme descrit, es pot concloure que l'enantioselectivitat depèn de dos factors, que s'esquematitzen a la Figura 11-9 tan per l'oxazaborolidina **30** com la **31**.⁹³ En primer lloc la selectivitat facial de l'aproximació de la cetona al complex **32**, la qual cosa depèn dels substituents del carbonil. Com a exemple, a la figura es mostra com l'atac a la cara *proR* (α -adductes **33** cara *proR*) és favorable perquè l'orientació de la

⁹³ Jones, D. K.; Liotta, D. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799.

benzofenona és la que genera menys impediment estèric. Com a segon factor, la selectiva complexació del borà amb l'oxazaborolidina per donar l'adducte **32**. Aquesta complexació és favorable per la cara α de les oxazaborolidines **30** i **31**. Per **30**, la situació en *trans* respecte l'isopropil és favorable respecte la complexació en *cis*, amb la que hi ha un gran impediment estèric (β -adducte **32**). Per **31** la coordinació en α permet una conformació relaxada de l'anell de 5 membres de l'oxazaborolidina, mentre que la coordinació en β li implicaria una conformació molt tensa. Aquest factor, més decisiu que els efectes estèrics, fa que l'oxazaborolidina **31** atorgui millors valors d'enantioselectivitat. Per exemple, la reducció de la benzofenona es produeix amb un 97% d'excés enantiomèric amb **31** mentre que amb **30** només s'obté en un 49%.

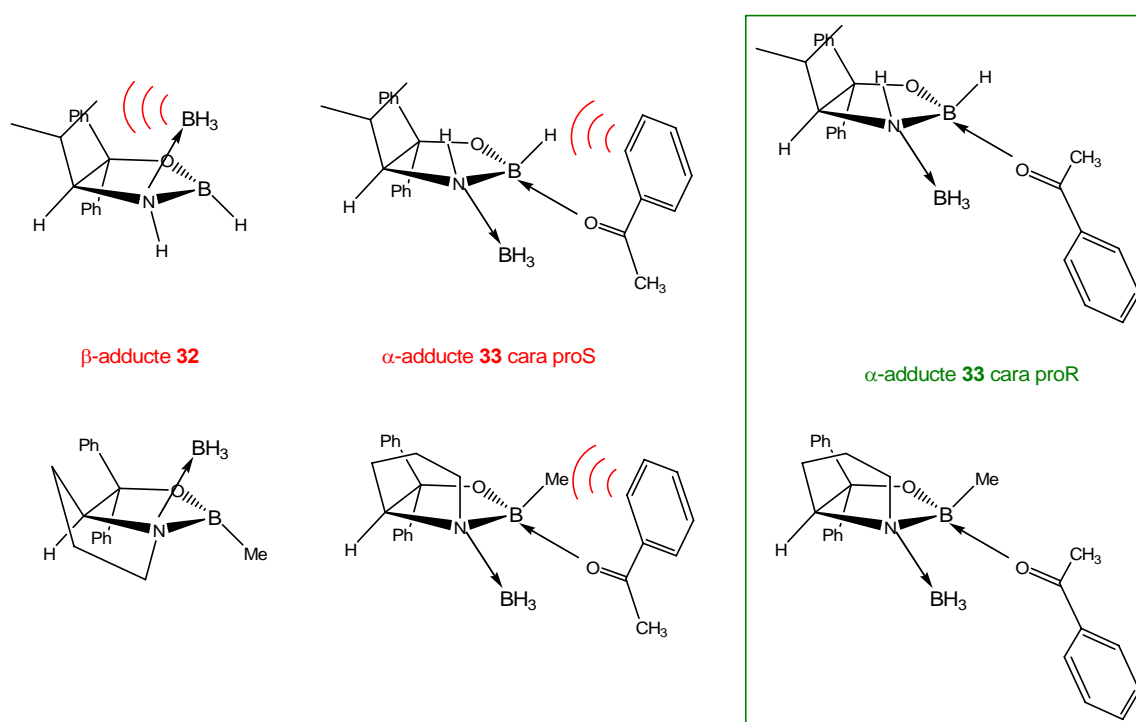
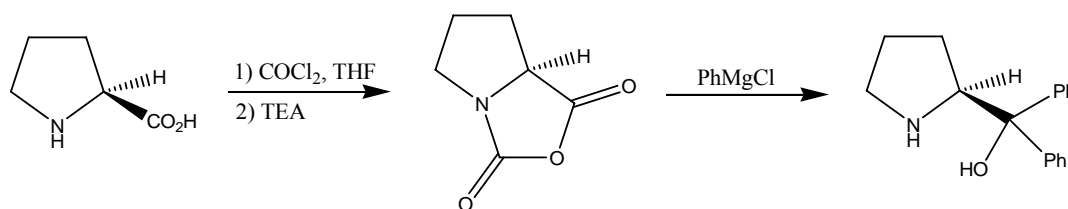


Figura 11-9 Representació, per les oxazaborolidines **30** (superior) i **31** (inferior), de la coordinació desfavorable en β del borà (esquerra) i de la coordinació favorable en α (mig). Sobre aquesta coordinació, l'entrada desfavorable de la cetona per la cara *proS* (mig), i l'entrada favorable per la cara *proR* (dreta).

L'oxazaborolidina **31**, que prové de la (*S*)-prolina, va ser introduïda com a millora per a les reduccions CBS, i l'ampli estudi que es pot trobar a la bibliografia demostra, no només la seva excel·lent enantioselectivitat, sinó també l'ampli camp d'aplicació. La síntesi més eficient de l'aminoalcohol del que prové es mostra a

l'Esquema 11-6,⁹⁴ i amb MeB(OH)₂ s'obté **31**, la qual, igualment es pot trobar comercialment.



Esquema 11-6 Síntesi de l' α -aminoalcohol precursor de l'oxazaborolidina **31**.

A la bibliografia es presenten el disseny i estudi d'altres oxazaborolidines derivades d' α -aminoàcids naturals però també de substrats sintètics òpticament purs.⁹⁵ Encara que l'oxazaborolidina **31** és la més utilitzada, altres de noves atorguen una enantioselectivitat igualment bona, com per exemple les que es mostren a la Figura 11-10.^{95,88,96}

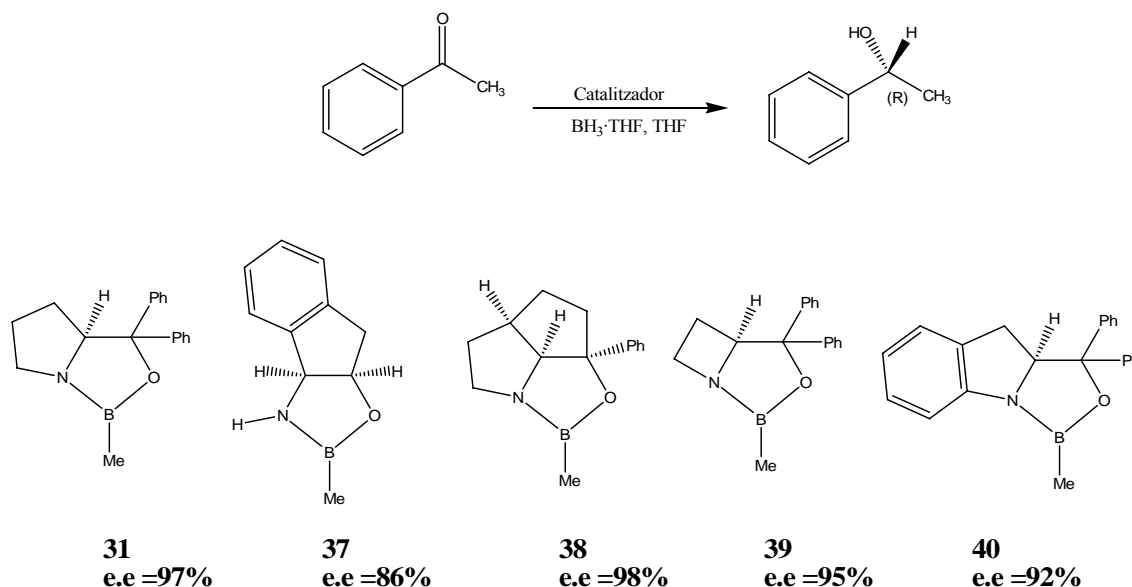


Figura 11-10 Resultats d'enantioselectivitat d'algunes oxazaborolidines més representatives.

S'han descrit altres condicions de reducció en adaptació a una gran diversitat de substrats a reduir. S'han emprat diferents reductors com BH₃·Me₂S,^{95,97} dietilanilina-borà,^{96,98,100} trietilamina-borà,⁹⁹ diborà¹⁰⁰ i catecolborà.^{88a} El catecolborà s'usa en la

⁹⁴ Mathre, D. J. et al. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 751.

⁹⁵(a) Senanayake, C. H. *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 3. (b) Gilmore, N. J.; Jones, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 2115.

⁹⁶ Falorni, M.; Collu, C.; Giacomelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2739.

⁹⁷ Xu, J.; Wei, T.; Xia, J.; Zhang, Q.; Wu, H. *Chirality* **2004**, 16, 341.

⁹⁸ Salunkhe, A. M.; Burkhardt, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1523.

reducció de substrats sensibles a reaccionar amb el borà (com les olefines o les amides) o per treballar a temperatura baixa, en la que amb borà disminueix l'estereoselectivitat.

En definitiva, el mètode de reducció asimètrica amb oxazaborolidina com a catalitzador homogeni ha progressat ràpidament des dels anys 80, per aportar, ja, resultats excepcionals d'enantioselectivitat i també de rendiment químic. A més, el catalitzador es pot generar fàcilment *in situ*, les reaccions, al ser catalítiques, acostumen a ser ràpides i, posteriorment, el catalitzador es pot recuperar quantitativament.

Aquesta reducció asimètrica és àmpliament utilitzada per a l'etapa clau de la síntesi de molts productes naturals quirals. Les reaccions asimètriques catalitzades per oxazaborolidines, són aplicables també a altres reaccions com són les Diels-Alder, reduccions d'amides, cicloaddicions o addició de dietilzinc a aldehids.^{78b,101}

11.4 SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 17 (ABTE)

Conegudes les possibles vies de síntesi enantioselectiva que ens mostra la literatura, ens plantejem la obtenció del nostre producte des d'alguna d'elles.

La síntesi enantioselectiva de **17** per addició asimètrica consistiria en la trifluorometilació de 9,10-antracendialdehid **25**. Tanmateix, els estudis descrits a la bibliografia (veure apartat 11.2) no aporten bons resultats d'enantioselectivitat.

En canvi, l'aportació en el ram de la reducció asimètrica és ben ampla. En aquest cas, la reducció del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè **19** ens permetria arribar al substrat desitjat **17**.

Precisament, *Noyori et al.*,¹⁰² al 1984 descriu la reducció asimètrica d'alquil aril cetones amb hidrur d'alumini modificat, concretament el BINAL-H, com a agent quiral. Aquest mètode els aporta rendiments químics generalment quantitatius i enantioselectivitats de l'ordre del 80%.

Posteriorment, *Chong et al.*¹⁰³ amplien l'estudi a la reducció d'aril trifluorometilcetones i descriuen la reducció de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanona **41** per

⁹⁹ Cai, D.; Tschäen, D.; Shi, Y.-J.; Verhoeven, T. R.; Reamer, R. A.; Douglas, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3243.

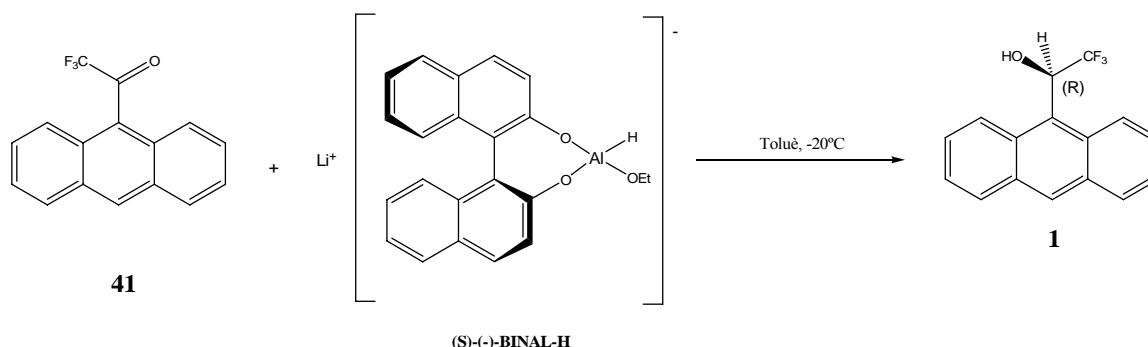
¹⁰⁰ Periasamy, M.; Kanth, J. V. B.; Prasad, A. S. B. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6411.

¹⁰¹ Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3808.

¹⁰² Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709.

¹⁰³ Chong, J. M.; Mar, E. K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 893.

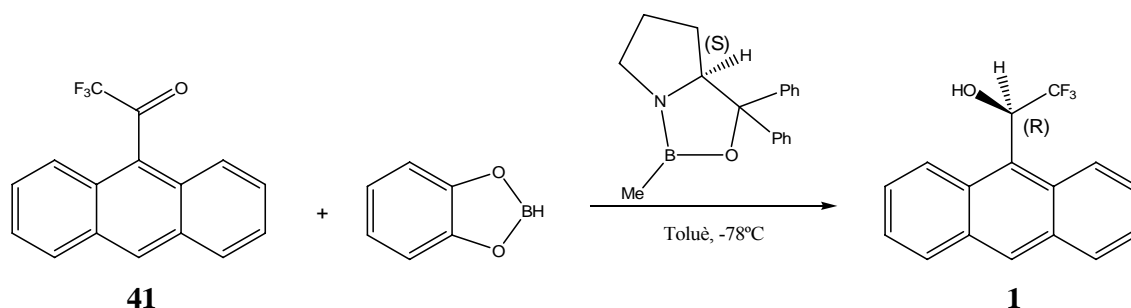
obtenir l'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1** (Esquema 11-7) amb un 89% de rendiment i amb un 91% d'excés enantiomèric, que augmenta a un 99% després de recristal·litzar.



Esquema 11-7 Síntesi enantioselectiva de l'alcohol de Pirkle, per Chong.

Aquesta via s'ha intentat reproduir durant la present tesi doctoral. S'abandona, tanmateix, perquè no atorga resultats satisfactoris i pels problemes que duu la síntesi del catalitzador.

Corey *et al.*^{88a,104} descriu, al 1990, la reducció asimètrica de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **41** mitjançant catàlisi enantioselectiva. Es duu a terme mitjançant una reducció tipus CBS, amb catecolborà com a reductor i oxazaborolidina **31** com a catalitzador quiral, en toluè a -78°C (Esquema 11-8).



Esquema 11-8 Síntesi enantioselectiva de l'alcohol de Pirkle, per Corey.

S'obté 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1** amb un rendiment quantitatiu i amb un 94% d'excés enantiomèric, arribant al 100% després de recristal·litzar. L'enantiòmer que s'obté en el cas d'utilitzar la (S)-MeCBS **31**, és l'(R)-**1**, comprovant com l'estereoquímica coincideix amb la predictable segons el mecanisme de la reacció. Tal com es mostra a la Figura 11-11 és el grup trifluorometil qui es posa en *anti* respecte el catalitzador, doncs és més voluminós que el grup antril. Aquesta complexació també es veu afavorida per la deformació del carbonil cap al grup CF_3 a causa de

¹⁰⁴ Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611.

l'electronegativitat d'aquest últim grup. Aleshores és la cara *proR* del carbonil per on entra l'hidrur.

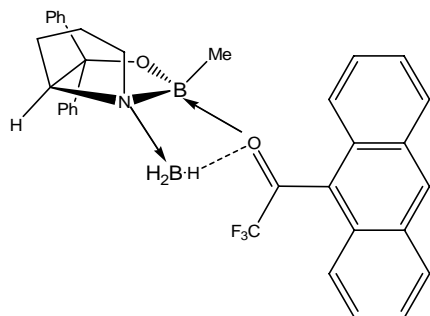
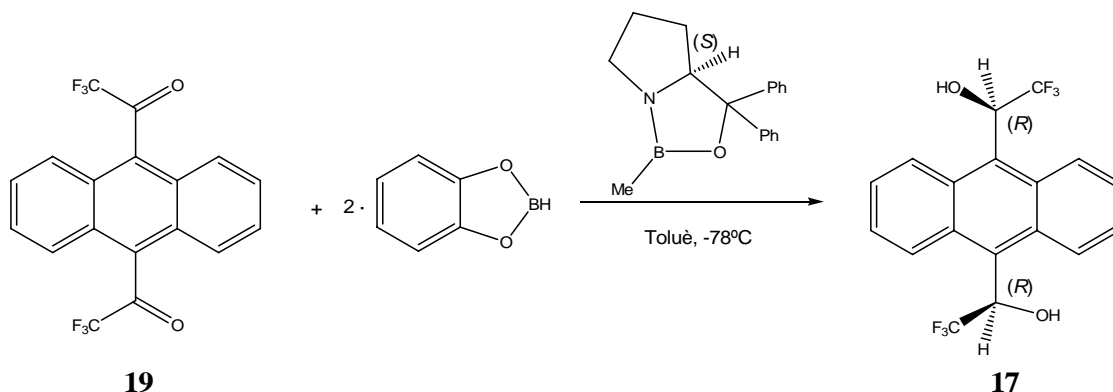


Figura 11-11 Oxazaborolidina en coordinació amb el borà i disposició més favorable de la cetona.

Aquesta síntesi enantioselectiva de l'alcohol **1** ens serveix com a punt de partida per l'intent de síntesi de l' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17** enantiopur. En aquest cas s'ha de partir del substrat dicetònic 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè **19** reduint-se segons la reacció que es mostra a l'Esquema 11-9.

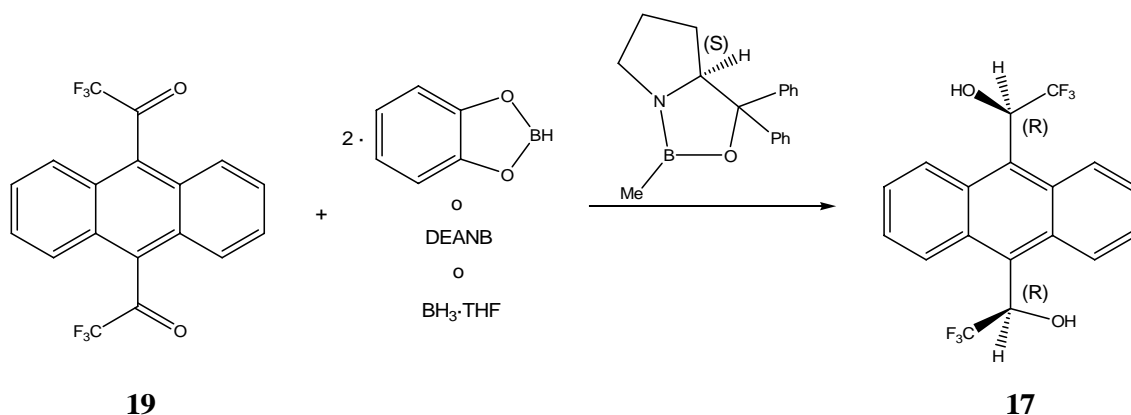


Esquema 11-9 Nova ruta sintètica proposada per a la síntesi enantioselectiva de **17**.

El procés engloba una doble reducció asimètrica, el resultat global de la qual serà difícil de preveure. A la primera reducció, ens plantegem quin efecte tindrà l'altre substituent en la selectiva complexació del substrat amb el catalitzador. En el segon pas, tampoc podem preveure com afectarà el centre quiral ja generat.

El substrat inicial 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè **19**, que no és comercial, es sintetitza a partir de la trifluorometilació de 9,10-antracendialdehid **25** (síntesi descrita a l'apartat 10.2) per obtenir l' α,α' -bis(2,2,2-trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17** racèmic i posterior oxidació segons la descripció de l'apartat 22.4.1.

11.5 RESULTATS



Esquema 11-10 Síntesi assajada amb diferents reductors i altres variables.

S'assaja la obtenció de l'ABTE **17** per la reducció asimètrica tipus CBS, partint de les condicions descrites a la literatura pel cas de l'obtenció de l'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1** i fent diversos experiments per tal d'optimitzar les condicions. Les reaccions són les que es mostren a la Taula 11-1. En tots els casos s'utilitza l'enantiòmer *S* de l'oxazaborolidina.

Entrada	Dicetona	Reductor	Oxazaborolidina 31	T	Rendiment
1	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,2eq.	-78°C	42 (50%)
2	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,2eq.	-78°C	42 (50%)
3	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,2eq.	-20°C	42 (30%)
4	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,4eq.	-78°C	42 (80%)
5	50mg (0,15mmols) 2,5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	1eq.	-78°C	42 (70%)
6	100mg (0,27mmols) 2,5mg/ml (toluè) Addició inversa	Catecolborà 4eq.	0,4eq.	-78°C	42 (30%)
7	100 mg (0,27mmols) 3mg/ml (toluè) Addició inversa	Catecolborà 4eq.	0,4eq.	-78°C	42 (90%)

Entrada	Dicetona	Reductor	Oxazaborolidina 31	T	Rendiment
8	100mg (0,27mmols)	DEANB 2eq.	0,2eq.	T. amb	17 (60%)
	3.3mg/ml (toluè)				42 (40%)
	Addició inversa				
9	50mg (0,15mmols)	BH ₃ ·THF 2eq.	0,4eq.	T. amb	17 (55%)
	5mg/ml (THF)				42 (45%)
10	700mg (1,9mmols)	Catecolborà 4eq.	0,6eq.	-78°C	17 (80%)
	9mg/ml (toluè)				42 (20%)
11	700mg (1,9mmols)	Catecolborà 4eq.	0,6eq.	-78°C	17 (60%)
	9mg/ml (toluè)				42 (40%)

Taula 11-1 Descripció de les condicions de les reaccions assajades, i els rendiments.

Com a referència, iniciem els assaigs cenyint-nos a les condicions descrites a la bibliografia, tenint en compte que tenim dos centres a reduir. En un primer experiment (entrada 1), 4 equivalents de reductor i 0.2 equivalents de catalitzador **31** només van permetre la formació, en 24 hores, d'un 10% del producte que es deriva de reduir un dels centres, la 2,2,2-trifluoro-1-[10-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-9-antril]-etanona **42**. L'addició de catecolborà i oxazaborolidina **31** fins a doblar les quantitats inicials, dona un nou impuls a la reacció, en la que s'observa aproximadament un 50% del producte 2,2,2-trifluoro-1-[10-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-9-antril]-etanona **42** al cap de 20 hores més. Després, però, ja no evoluciona més.

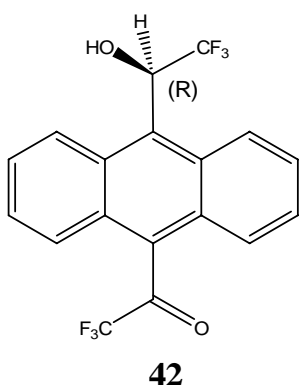


Figura 11-12 Intermedi que s'obté de la reducció d'un centre cetònic de **19**.

Dels resultats publicats per la síntesi enantioselectiva de **1**, i per la similitud dels substrats de partida, s'esperaria que, almenys, es pogués reproduir resultats similars per la síntesi de **42** a partir de **19**. Per això es repeteix el mateix experiment anterior

(entrada 2) però igualment s'obté el producte monoreduït en un rendiment moderat i amb una evolució de la reacció molt lenta.

S'intenta rectificar la lentitud de la reacció, augmentant la temperatura (Entrada 3) a -20°C . Tanmateix la reacció és més lenta que la primera. En aquest cas també intentem accelerar-la amb la duplicació dels equivalents de catecolborà i de catalitzador però, una altra vegada, dóna un impuls momentani a la reacció, que, de seguida deixa d'evolucionar.

En les reaccions de l'entrada 4 i entrada 5 s'estudia l'efecte per l'augment dels equivalents de catalitzador. En la primera d'elles, es dupliquen els equivalents, provocant una ràpida evolució (3 hores) fins a, aproximadament, el 60% del producte reduït i, que, amb més temps, arriba fins a un 80%. La reacció amb 1 equivalent de catalitzador també evoluciona cap a la formació de **42** amb un rendiment similar, del 70%, però amb menys temps. Tanmateix, no assoleix posteriorment un rendiment superior, probablement per la major dilució de la mescla, en comparació amb la reacció anterior.

La segona reducció hauria de ser més probable amb l'augment de concentració del producte monoreduït, però no s'ha observat, fins ara, la seva formació. Ens plantejem l'addició inversa del substrat **19** sobre una dissolució que contingui el catalitzador i el reductor, com la forma de consumir ràpidament, a cada fracció d'addició, la primera reducció, i llavors, que l'evolució sigui cap a la segona reducció.

En un primer cas (Entrada 6) es dissol **19** en 20 ml de dissolvent (toluè) i s'addiciona durant 40 minuts a sobre d'una dissolució de catecolborà i oxazaborolidina **31**, dissolts en 20 ml de dissolvent. Al final de l'addició, s'observa un 30% del producte reduït **42**, tan per cent que no evoluciona més.

En el segon cas (Entrada 7) s'addiciona el substrat **19** amb 20 ml de dissolvent durant 4 hores a sobre d'una dissolució de 10 ml de catecolborà i oxazaborolidina **31**. Es controla la reacció per cromatografia gasosa durant l'addició. Al principi de l'addició s'observa el consum quasi instantani del substrat inicial per donar el producte monoreduït, mentre que al final, s'observa acumulació. Després de les 4 h. d'addició, s'assoleix un 85% de producte monoreduït (observat per CG) i posteriorment la reacció només evoluciona fins al 90% d'aquest producte. Aquesta segona reacció per addició inversa ha millorat en rendiments perquè la lentitud en què s'ha addicionat el substrat inicial ha permès el seu consum instantani. També és important, pel consum immediat,

l'alta concentració de la dissolució a on es fa l'addició. A mesura que anem diluint amb l'addició de la dicetona **19** es va acumulant, sense consumir-se.

Per conèixer l'enantioselectivitat de la reacció amb oxazaborolidina **31**, aïllem el producte **42** d'aquesta última reacció. Per això es tracta el cru com s'indica al procediment experimental i es purifica el producte. S'obté un 70% de producte. Seguidament es derivatitza **42** amb l'acetilació (descriu a l'apartat 22.4.4), seguint el mateix procediment que es feia servir per separar els estereoisòmers de mescleres racèmiques de **17** (descrita a l'apartat 22.1.3 de la part experimental) i el producte obtingut (s'obté en un 65% de rendiment), l'acetat de 2,2,2-trifluoro-1-[10-(2,2,2-trifluoroacetil)-9-antril]etil **43**, s'injecta a l'HPLC utilitzant una columna quiral tipus Welch-01. S'injecta la solució de **43** amb un fluxe de 2.4 ml/min i s'elueix amb una fase mòbil d'hexà/2-propanol 98:2. Observem que l'enantiòmer (*R*)-**43** ($t = 12.64$ min) s'ha obtingut amb un rendiment enantiomèric del 95% (Figura 11-14).

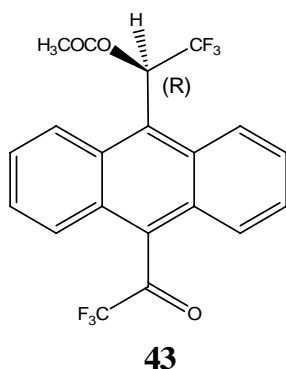


Figura 11-13 Derivat del producte **42** que s'injecta a l'HPLC.

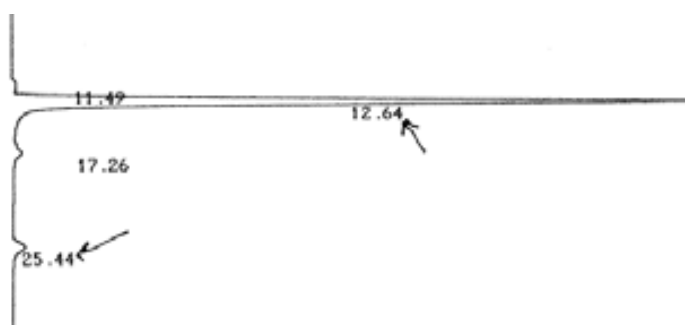


Figura 11-14 Cromatograma HPLC de la injecció de l'acetat **43** obtingut amb la reacció descrita a l'Entrada 7.

Tot seguit, es canvia el reductor, per utilitzar-ne de més actius, que, possiblement ens permetran accedir a la doble reducció. S'utilitza, primer (entrada 8), el DEANB (N,N-dietilanilina borà) i es manté l'addició inversa. La dicetona **19** es disol amb 10 ml de disolvent i s'addiciona sobre la mescla del reductor (el borà té tres hidrurs

reductors, per això posem menys equivalents que el catecolborà) i el catalitzador (disolts en 20 de toluè) durant 3 hores.⁹⁸ Després de l'addició, no hi ha, pràcticament, evolució però si que, al cap de 10 dies s'observa una completa monoreducció, i la segona reducció s'obté en un 60% al cap de 10 dies més per donar el producte desitjat α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**. Fem el procediment anàleg a l'aplicat a l'entrada 7 per determinar, ara, la puresa enantiomèrica del producte **17** obtingut. Duem a terme la derivatització sobre el cru de la reacció i després de fer el tractament i la purificació, obtenim un 53% de l'acetat d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil **21**. La injecció d'aquest producte a l'HPLC amb la columna quiral ens mostra que la reacció de reducció amb DEANB no és suficientment enantioselectiva. S'obté una mescla d'estereoisòmers de $RR/RS/SS = 29:57:14$.

S'assaja amb un nou reductor molt actiu, el $BH_3 \cdot THF$ (Entrada 9) i, segons els resultats de la reacció anterior, ja no s'utilitza l'addició inversa.^{88a} D'aquesta reacció obtenim la monoreducció quantitativa en 10 hores i procedeix per donar un definitiu 55% del producte final **17** al cap de 4 dies més (seguiment per cromatografia gasosa). Per poder determinar l'enantioselectivitat d'aquesta reacció fem la reacció de derivatització sobre el mateix cru de la reacció segons el procediment descrit a l'apartat 22.1.3 de la part experimental. Després del tractament i la posterior purificació dels productes, s'obté (en rendiment global) un 42% del **21** i un 27% de **43**. Amb la injecció a l'HPLC s'obté que **43** està en una proporció estereomèrica de $R/S = 77:23$ (e.e = 54%) i **21** es troba com a una mescla $RR/RS/SS = 50:45:5$.

Observats els bons resultats d'enantioselectivitat que proporciona el catecolborà com a reductor, es reprèn aquesta reacció. Es prepara una reacció (Entrada 10) amb 700 mg de substrat inicial i, com hem fet anteriorment (Entrada 4), s'addicionen 4 eq. de reductor i 0.6 eq. de catalitzador. L'addició es fa a temperatura $-78^\circ C$ però, a diferència de les anteriors reaccions, es redueix quasi a la meitat, el volum de dissolvent. Aquest canvi crucial ens permet assolir la desaparició total del substrat inicial i la formació d'un 80% del producte desitjat **17** (segons l'anàlisi per cromatografia gasosa) amb 15 h. de reacció. Després del tractament i la purificació del producte, s'extreu un 64% de **17** i també es pot aïllar el producte monoreduït **42**, en un 7%. Es derivatitza el producte **17** per obtenir **21** en un 71% de rendiment (purificat). La injecció d'aquest producte a l'HPLC ens mostra els excel·lents resultats que ens proporciona la utilització del catecolborà com a reductor. Obtenim una proporció estereomèrica de $RR/RS/SS = 89:11:0$.

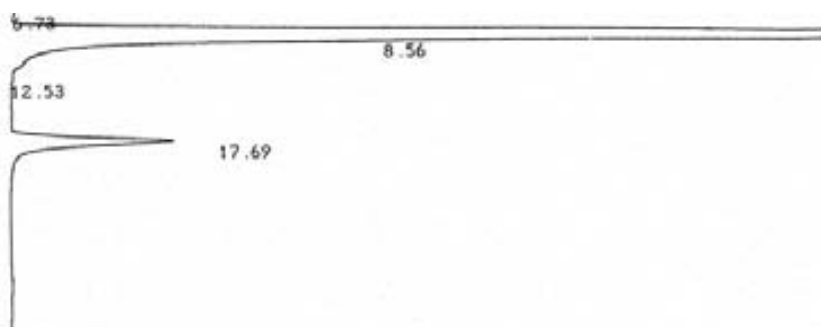


Figura 11-15 Cromatograma de l'anàlisi per HPLC del dièster **21** que s'obté de l'ABTE **17** sintetitzat per la via descrita a l'Entrada 10.

Es fa la mateixa reacció per duplicat (Entrada 11) i s'obtenen resultats similars. Per CG observem la formació de **17** en un 60% i de **42** en un 40% (en 27 h. de reacció). Després del tractament i la purificació, s'aïlla un 42% del producte desitjat **17** i es recupera 10% del producte **42**.

Es derivatitza el producte **17** aïllat per obtenir **21** en un 72% després de purificar-lo. De la injecció d'aquest producte a l'HPLC extraïem que la proporció esteriomèrica és de $RR/RS/SS = 85:15:0$.

11.6 CONCLUSIONS

La síntesi enantioselectiva de l'ABTE **17** es pot obtenir per reducció asimètrica de **19** amb l'oxazaborolidina **31** com a catalitzador quiral i catecolborà com a reductor. Hem observat que la reacció evoluciona si la concentració de la mescla és alta (aproximadament 10 mg de substrat/ml de disolvent). Llavors s'obté el producte desitjat amb un 65% de rendiment i amb una puresa estereomèrica de $RR/RS/SS = 89:11:0$. Aquesta ruta sintètica s'ha pogut aplicar a gran escala (10 g de reactiu) per la comercialització del producte (ACRÒS).

12 ESTUDI ESTRUCTURAL DE LES ASSOCIACIONS BIDENTADES AMB L'ABTE 17

12.1 INTRODUCCIÓ

Durant els darrers anys de la recerca del grup, els estudis s'han centrat, principalment, en agents de solvatació quirals difuncionals. De forma generalitzada, els estudis de solvatació manifesten la seva gran capacitat enantiodiferenciadora, sempre superior als anàlegs monofuncionals. Aquesta millora en la seva aplicació l'hem associat a la possibilitat de produir interaccions bidentades.

La solvatació de l'ABTE s'ha estudiat amb un ampli ventall de substrats quirals, observant de forma generalitzada, una millor separació respecte la que produïa l'anàleg monofuncional alcohol de Pirkle **1**. La comparació de les energies lliures de formació dels complexos, que es van determinar pel mètode equimolar, no van mostrar diferències significatives, pel que es va deduir que les diferents capacitats enantiodiferenciadores de **1** i **17** provenen de la formació de complexos amb importants diferències geomètriques (veure apartat 5.3). Aquests resultats es poden entendre amb la capacitat de l'ABTE, de formar associacions bidentades.

A la present tesi doctoral volem conèixer les interaccions bidentades que produeix l'ABTE **17** enfront de substrats estructuralment bàsics. Primer, analitzarem la solvatació amb substrats aquirals, i per generalitzar els resultats, s'escullen els benzendimetanols perquè tenen una estructura que s'adapta al model general d'associació, amb els grups hidroxils que permetran formar ponts d'hidrògen. Es duplicarà l'estudi amb l'1,2-benzendimetanol i l'1,3-benzendimetanol, per observar l'efecte de la distància dels grups funcionals a la solvatació. De les mescles associatives es faran diferents experiments de RMN, per extreure la màxima informació sobre les interaccions que es donen a terme.

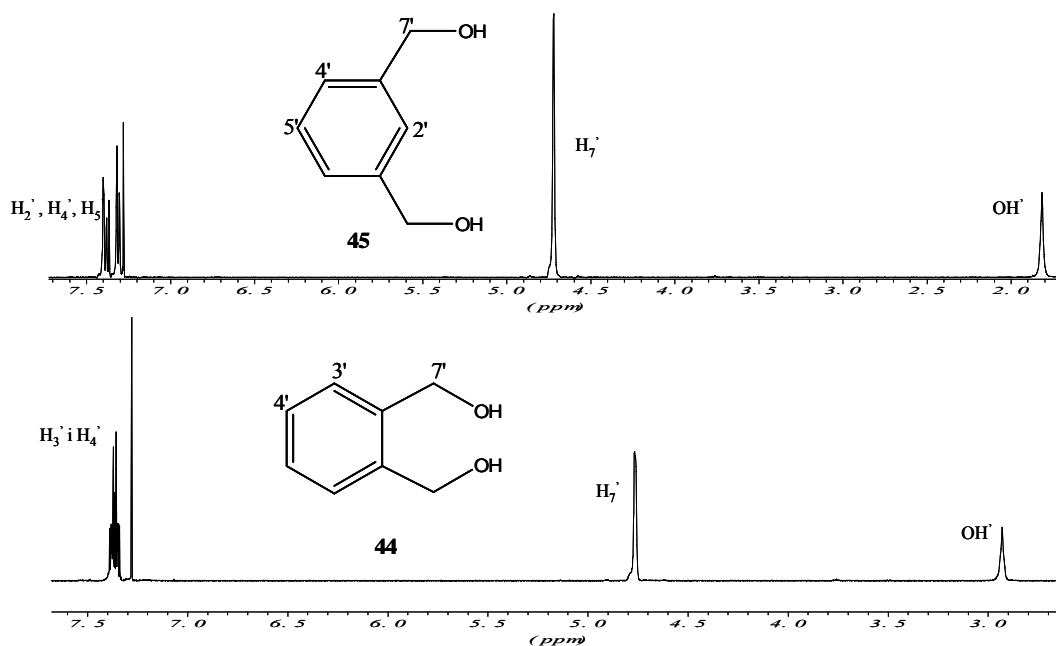
Tot seguit, es compararan els estudis de solvatació de dos substrats quirals, l'1-aminoindà **47** i l'1-amino-2-indanol **48**, el primer monofuncional i el segon difuncional.

Finalment, es faràn estudis de solvatació entre l'ABTE i diversos substrats β -dicarbonílics.

12.2 ESTUDI DE LES ASSOCIACIONS ENTRE L'ABTE I ELS BENZENDIMETANOLS **44** I **45**¹⁰⁵

Per estudiar les interaccions associatives entre l'ABTE **17** i els substrats **44** i **45**, recorrerem a diversos mètodes d'anàlisi per RMN que ens permeten extreure la informació necessària.

Abans, però, analitzem el punt de partida, és a dir, la descripció espectral de tots els elements. Necessitem conèixer els espectres ¹H-RMN dels substrats **44** i **45**, que es mostren a l'Espectre 12-1.



Espectre 12-1 Espectre de ¹H-RMN dels benzendimetanolos **44** i **45** (500 MHz, 298 K, CDCl₃).

La descripció espectral del CSA ABTE **17** ja s'ha desenvolupat en anterioritat al nostre grup de recerca.¹⁹ L'espectre de ¹H-RMN a temperatura ambient mostra tot un seguit de bandes amples, que es deuen als equilibris conformacionals de la molècula, però el registre a baixa temperatura permet discernir els senyals dels diferents confòrmers. Amb diversos experiments complementaris s'han pogut assignar els senyals (Espectre 12-2) i definir l'estructura d'aquests confòrmers (Figura 12-3).

¹⁰⁵ Estivill, C.; Ivanov, P. M.; Pomares, M.; Sánchez-Arís, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1431.

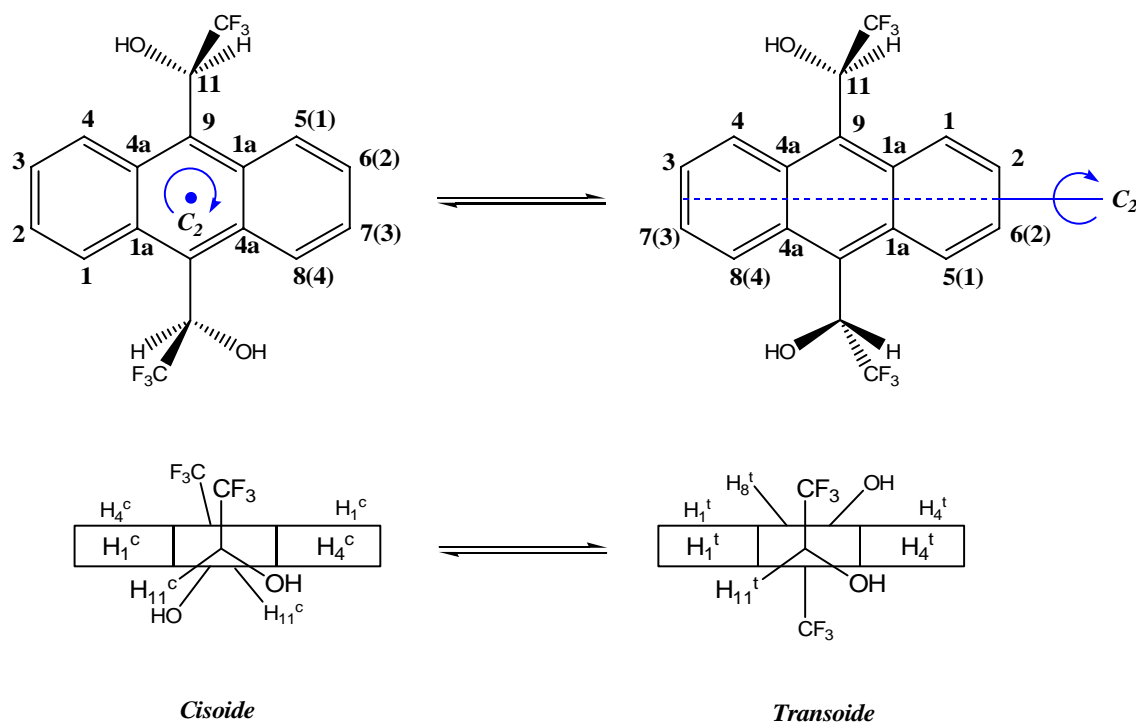
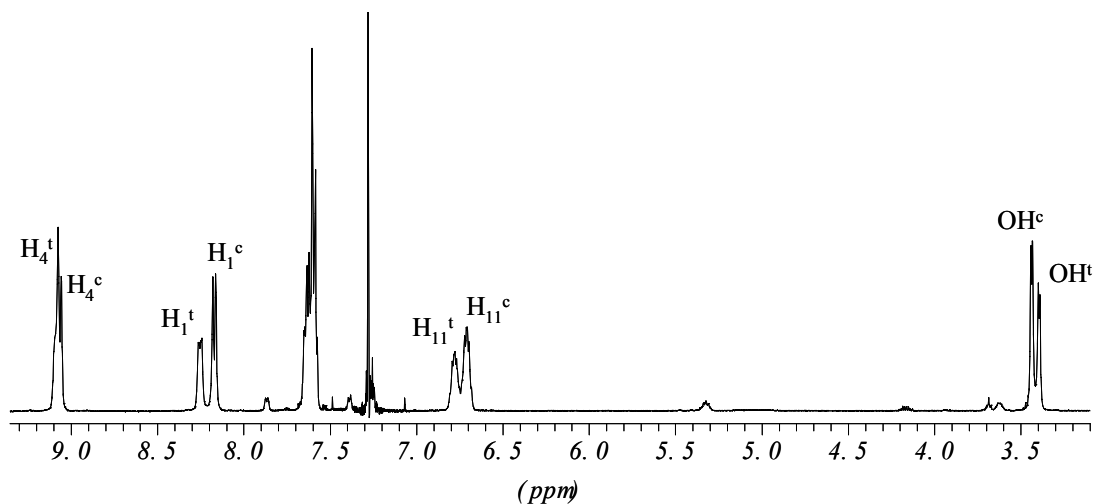


Figura 12-1 Representació, amb dues vistes diferents, de les dues conformacions de (*R,R*)-ABTE. Es descriu la numeració i els elements de simetria.



Espectre 12-2 Espectre ^1H -RMN de (*R,R*)-ABTE (500 MHz, 250K, CDCl_3).

L'ABTE **17** es disposa en dues conformacions majoritàries, en les que el grup CF_3 sempre està perpendicular a l'anell antracènic. Els dos centres poden estar al mateix costat, formant el que hem anomenat confórmer *Cisoide*, o en costats oposats, corresponent al confórmer *Transoide*. L'intercanvi conformacional entre ells és possible gràcies a la rotació de l'enllaç $\text{C}_9(\text{sp}^2)\text{-C}_{11}(\text{sp}^3)$, velocitat que és modulable.

El CSA difuncional pot formar complexos bidentats, en els que les interaccions bàsiques són dos ponts d'hidrògen entre els dos hidroxils i el substrat. Previsiblement

només serà possible a través de la conformació *Cisoide*, en la que els hidroxils estan cap a un mateix costat. Aquesta associació es pot veure a la Figura 12-2. Igualment es podria mantenir un equilibri amb les complexacions monodentades, en les que un enllaç $C_9(sp^2)-C_{11}(sp^3)$ serà lliure de rotar per interconvertir els dos rotàmers. Serà si l'associació bidentada és més estable termodinàmicament, que existirà en una població important o inclòs com a associació exclusiva.

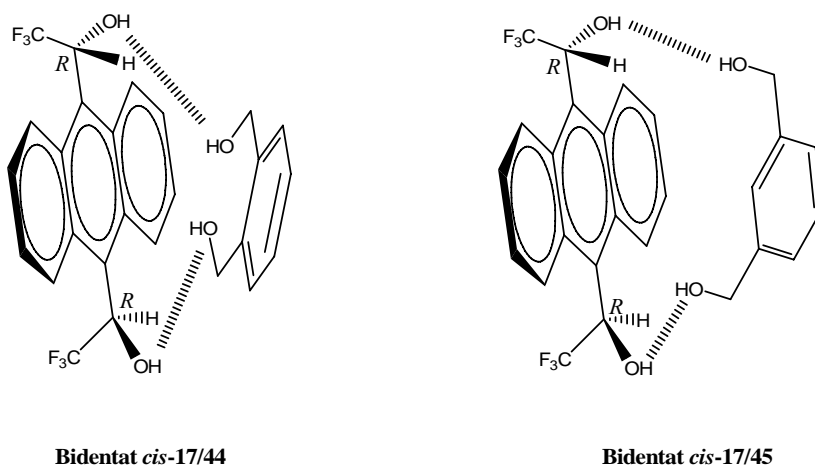


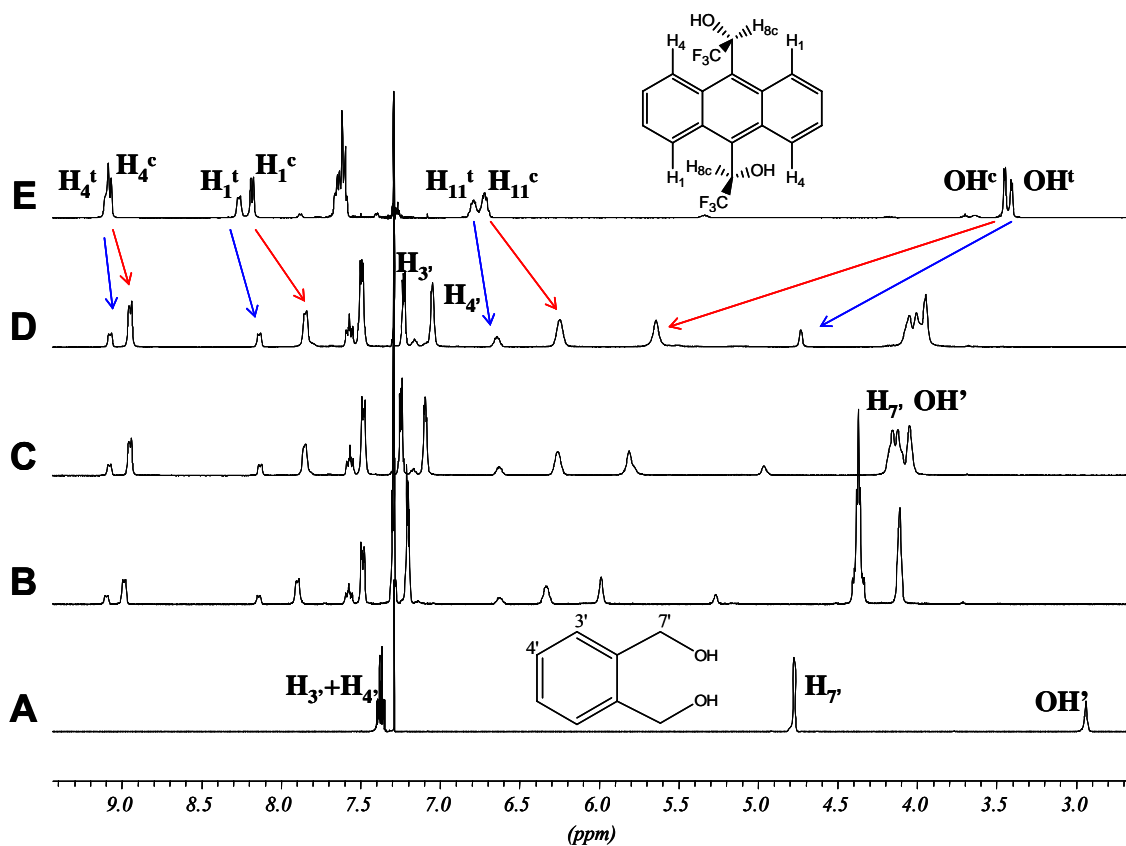
Figura 12-2 Representació de les associacions bidentades que es postulen entre l'ABTE **17** i els substrat **44** i **45**.

Espectroscòpicament ens trobarem que si és més estable, el seu pes sobre el desplaçament químic de les bandes, que corresponen a les mitjanes ponderades de totes les formes existents de cada substància, serà més important. A més, estereoquímicament, la doble interacció permet una associació més íntima entre els seus components. Per tant, les influències magnètiques entre ells seran més intenses i això es podrà transmetre en una variació dels desplaçaments químics de les bandes més acusada.

12.2.1 Observació de l'associació per 1H -RMN

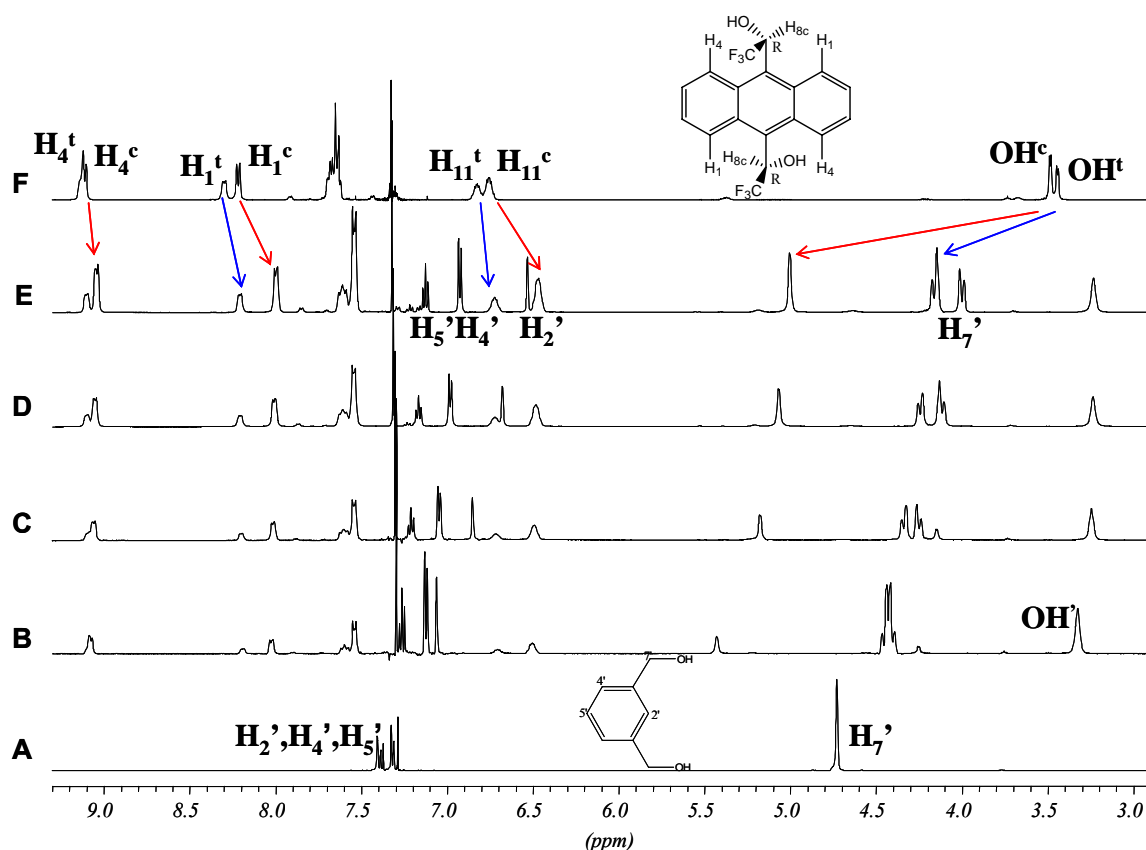
Els efectes anisotròpics de la complexació entre l'ABTE i cada un dels substrats als espectres 1H -RMN a temperatura baixa, es faràn palès amb el moviment dels senyals.

De l'associació entre l'ABTE **17** i l'1,2-benzendimetanol **44** es registra l'espectre de 1H -RMN a 250K de mesclades dels dos compostos a diferents proporcions, tal com es mostra a l'Espectre 12-3 (espectres B, C i D).



Espectre 12-3 Espectres de ¹H-RMN (500 MHz, 250 K, CDCl₃) de l'associació entre (*R,R*)-ABTE i 1,2-benzendimethanol **44**. (A) 1,2-benzendimethanol pur; (B) [17]/[44]=0.5; (C) [17]/[44]=1; (D) [17]/[44]=1.5; (E) (*R,R*)-ABTE pur.

De mescles de diferents proporcions d'(*R,R*)-ABTE i 1,3-benzendimethanol **45** també se'n registren els espectres de ¹H-RMN a temperatura baixa. Són els que es mostren a l'Espectre 12-4 (B, C, D i E).

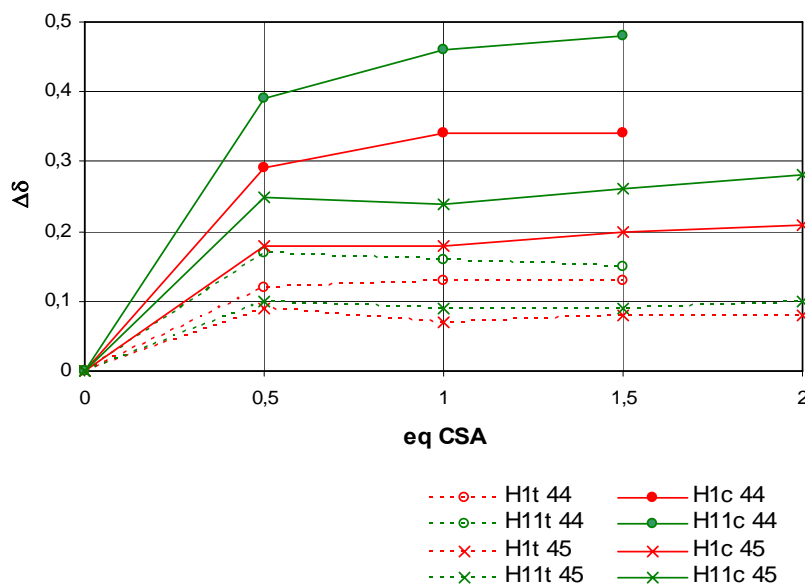


Espectre 12-4 Espectres de ^1H -RMN (500 MHz, 250 K, CDCl_3) de l'associació entre (*R,R*)-ABTE i 1,3-benzendimethanol **45**. (A) 1,2-benzendimethanol pur; (B) $[\mathbf{17}]/[\mathbf{45}]=0.5$; (C) $[\mathbf{17}]/[\mathbf{45}]=1$; (D) $[\mathbf{17}]/[\mathbf{45}]=1.5$; (E) $[\mathbf{17}]/[\mathbf{45}]=2$; (F) (*R,R*)-ABTE pur.

En concordància amb les previsions, observem en els espectres ^1H -RMN de les dues mesclades associatives, un moviment de les bandes del conformer *Cisoide* de l'ABTE **17** molt accentuat, mentre que el conformer *Transoide* pateix una lleu variació del seu entorn.

Tan en l'associació amb **44** com amb **45**, s'observa (a part dels grups hidroxils) el moviment de totes les bandes cap a camps magnètics més grans, degut als efectes de l'anisotropia magnètica.

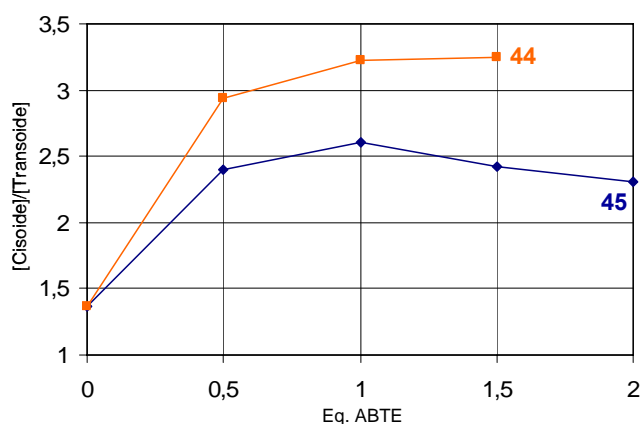
Tal com es mostra a la Gràfica 12-1, a on es representa la variació dels desplaçaments químics en funció dels equivalents de CSA afegits, els protons de l'ABTE **17** més desplaçats en l'associació són els H_1^c i H_{11}^c . La variació del seu desplaçament químic és superior en el cas de complexar amb el substrat **44**, l'1,2-benzendimethanol.



Gràfica 12-1 Representació de la variació dels desplaçaments químics dels H_1 i H_{11} en les formes *Cisoide* (línies contínues) i *Transoide* (línies discontinues), quan l'ABTE s'associa amb **44** i **45**.

En el cas dels substrats, s'observa un desplaçament més acusat dels protons de l'anell de 1,3-benzendimetanol. Els H_7' de **44** i **45**, que en la forma lliure de les molècules, són enantiotòpics, es diferencien en la complexació. Aquesta diferència és més accentuada amb l'1,3-benzendimetanol.

Un altre fenomen relacionat amb la interacció bidentada que és dóna amb el *cisoide*-ABTE, és el clar augment de la seva població, en detriment del *Transoide*. La relació $[Cisoide]/[Transoide]$ quan l'ABTE complexa amb **44** i **45**, passa de ser de 1,4 a 3,3, i de 1,4 a 2,6, respectivament (veure Gràfica 12-2).



Gràfica 12-2 Evolució de la població relativa entre els dos confòrmers de l'ABTE **17**, amb l'addició de diferents equivalents a la solució del substrat **44** i del **45**.

Per tant, la formació dels complexos bidentats entre els substrats i l'ABTE en la seva forma *Cisoide*, es fa palès en el desplaçament químic de les bandes del confòrmer,

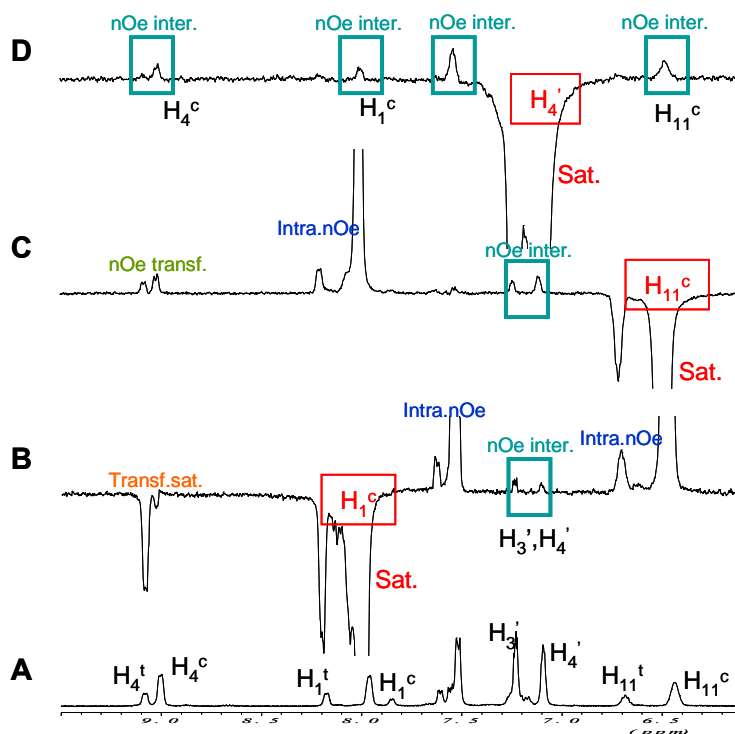
que es veuen molt afectades per la gran influència magnètica en què es troba el CSA en aquesta associació. L'estabilitat d'aquest complex fa augmentar el seu pes ponderat als senyals mitjans i també fa desplaçar l'equilibri conformacional *Cisoide/Transoide*.

Encara que la complexació bidentada és exclusiva pel confórmer *Cisoide*, el confórmer *Transoide* ens mostra dèbils moviments dels seus senyals, deguts a associacions monodentades, estats que existeixen com a intermedis entre l'associació bidentada i les formes lliures dels components.

12.2.2 Determinació de les interaccions intermoleculares per RMN

L'existència de les interaccions intermoleculares entre el CSA i els substrats es poden registrar, per RMN, amb experiments que aprofiten la transferència de magnetització transversal, entre protons pròxims en l'espai (efecte nOe). Es pot acudir a la descripció teòrica a l'apartat 6.3.

Registrem els experiments ROE de la mescla d'1,2-benzendimetanol + 1,5 equivalents d'(*R,R*)-ABTE. S'irradien els H_1^c , H_1^t , H_4^c , H_4^t , H_{11}^c i H_{11}^t de l'ABTE, i els H_3' , H_4' i H_7' del substrat **44**, però hem recollit els més destacats a l'Espectre 12-5.



Espectre 12-5 Espectres 1D-ROE de l'associació entre el substrat **44** i ABTE (500MHz, 220K, CD_2Cl_2). (A) 1H -RMN d'una mescla de 1,2-benzendimetanol+1,5 eq. d'ABTE. (B) Saturació de H_1^c . (C) Saturació de H_{11}^c . (D) Saturació de H_4' .

En tots els experiments, observem fenòmens relacionats amb l'intercanvi conformacional entre *Cisoide* i *Transoide*, com la transferència de saturació del protó irradiat al protó corresponent a l'altre confórmer, o el nOe transferit d'un protó al corresponent de l'altre confórmer. Per exemple, a l'espectre **B**, observem com la saturació de H_1^c es transfereix als dos possibles protons a què es pot convertir en rotar el grup unit a C_9 o a C_{10} , que serien els H_1^t o H_4^t , mentre que la transferència és quasi nul·la a H_4^c , al que es transformaria després de la doble rotació per donar, una altra vegada, el confórmer *Cisoide*.

Els nOes intermoleculars ens informen dels protons més pròxims en l'espai. De forma global, observem efecte nOe entre tots els protons de l'antracè en la forma *Cisoide* i els protons de l'anell del substrat, exemples són els espectres **B**, **C** i **D** de la figura. De la irradiació dels protons antracènics en la forma *Transoide*, no s'obtenen nOes intermoleculars. Tampoc no és possible detectar cap protó pròxim a H_7' , de la qual cosa podem pensar que la diastereotopia generada en la complexació prové d'un efecte anisotròpic de l'antracè, molt diferent en un que a l'altre.

En resum podem concloure que la formació d'una associació bidentada ve reafirmada per l'existència d'una interacció molt pròxima entre el confórmer *Cisoide* de l'ABTE i l'1,2-benzendimetanol.

Els mateixos experiments es van repetir pel substrat 1,3-benzendimetanol amb el que s'intueixen resultats equivalents encara que menys clarificadors, per raons tècniques o estructurals. Encara que segons els resultats obtinguts a l'apartat 12.2.1, una complexació difuncional existeix amb el confórmer *Cisoide*, la observació de dèbils interaccions intermoleculars es deuen, possiblement, a una població baixa del complex degut a una menor estabilitat i/o a una associació amb menys proximitat dels components.

12.2.3 Determinació de l'estequiometria dels complexos. El mètode de Job

Per obtenir valors termodinàmics de l'associació bidentada, s'apliquen mètodes que es realitzen, també, per RMN. S'aplica, per començar, el mètode de Job, amb el que podem extreure l'estequiometria de la complexació. La descripció teòrica es troba a l'apartat 6.1.

Les pautes del mètode de Job limiten els sistemes a aquells en el que només es forma un complex, la qual cosa hem de tenir molt en compte en el cas amb què estem

treballant. Encara que ja sabem que els dos substrats **44** i **45** s'associen formant complexos bidentats molt estables amb el confórmer *Cisoide* de **17**, observant com la seva formació desplaça l'equilibri conformacional *Cisoide/Transoide*, també són possibles diverses associacions monodentades, menys estables, amb ambdós confórmeres. De fet, el moviment de les bandes de ¹H-RMN d'aquest confórmer, en presència dels dos substrats, és discreta però evident.

Tot i la possibilitat de trobar-nos en resultats anòmals, aquesta informació també ens informarà sobre l'exclusivitat de les associacions bidentades i la importància de les monodentades.

Així que apliquem el mètode seguint les pautes teòriques i comencem fent el càlcul de l'estequiometria entre l'ABTE **17** i l'1,2-benzendimetanol **44**.

Experimentalment treballem a la màxima concentració que ens permet la solubilitat, preparant les solucions inicials (separades), de [(*R,R*)-ABTE] = 0.0178 M, amb 20 mg en 3 ml de CDCl₃, i de[1,2-benzendimetanol] = 0.0178 M, amb 7.38 mg en 3 ml de CDCl₃.

A partir d'aquestes dissolucions, es preparen 9 mesclades de 0.5 ml a una concentració total de 0.0178 M, cada una amb diferents proporcions de les dues solucions inicials (veure Taula 12-1). De cada una s'enregistrarà l'espectre de ¹H-RMN i es prendran els valors de les variacions dels desplaçaments químics dels protons més afectats per l'associació.

Mostra	V (<i>R,R</i>)- 17 (ml)	V 44 (ml)	[<i>R,R</i> - 17] (M)	[44] (M)	[<i>R,R</i> - 17]/C _t	[44]/C _t
1	0,50	0,00	0,01780	0,00000	1,0	0,0
2	0,45	0,05	0,01602	0,00178	0,9	0,1
3	0,40	0,10	0,01424	0,00356	0,8	0,2
4	0,35	0,15	0,01246	0,00534	0,7	0,3
5	0,30	0,20	0,01068	0,00712	0,6	0,4
6	0,25	0,25	0,00890	0,00890	0,5	0,5
7	0,20	0,30	0,00712	0,01068	0,4	0,6
8	0,05	0,45	0,00178	0,01602	0,1	0,9

Taula 12-1 Valors corresponents a les mostres preparades, tan de volum afegit de cada una de les dissolucions inicials, com les concentracions del CSA i el substrat, com les fraccions molars.

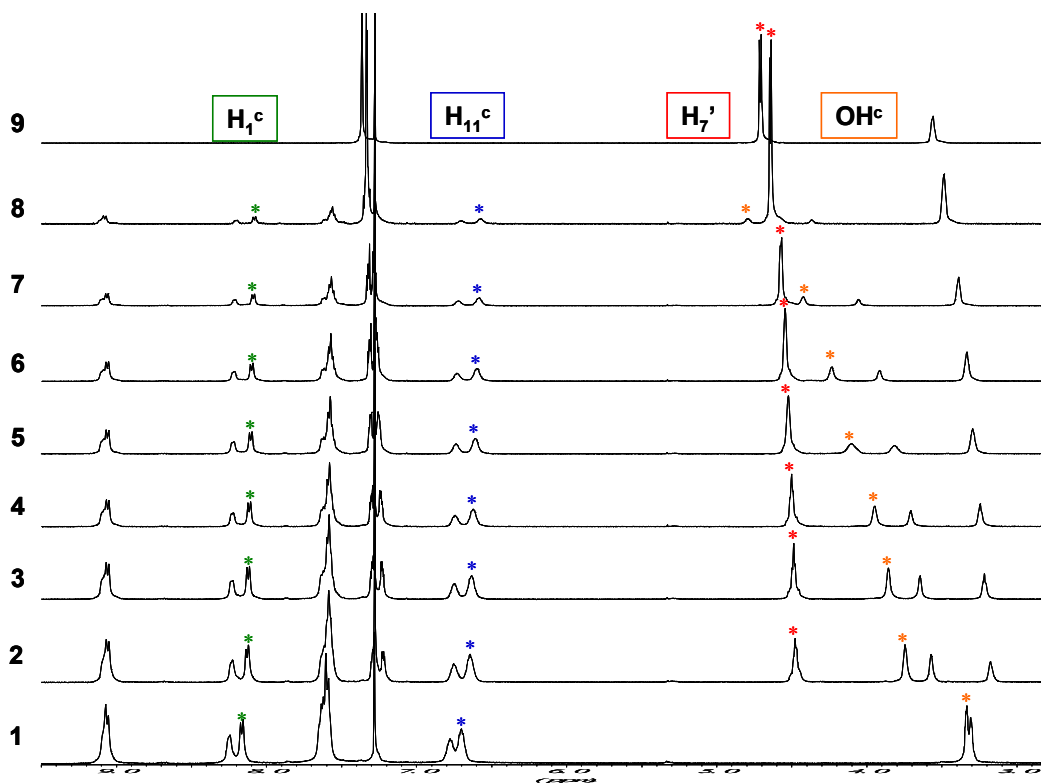
Mostra	[R,R- 17]/C _t	$\Delta\delta$ H ₁₁ ^c	$\Delta\delta$ H ₁₁ ^c · [R,R- 17]/C _t ·10 ⁻³
1	1,0	0,00000	0,00
2	0,9	0,05280	47,52
3	0,8	0,06300	50,40
4	0,7	0,07450	52,15
5	0,6	0,09060	54,36
6	0,5	0,09900	49,50
7	0,4	0,11440	45,76
8	0,1	0,12055	12,05

Mostra	[R,R- 17]/C _t	$\Delta\delta$ H ₁ ^c	$\Delta\delta$ H ₁ ^c · [R,R- 17]/C _t ·10 ⁻³
1	1,0	0,00000	0,00
2	0,9	0,03480	31,32
3	0,8	0,04215	33,72
4	0,7	0,04860	34,02
5	0,6	0,05875	35,25
6	0,5	0,06470	32,35
7	0,4	0,07505	30,02
8	0,1	0,08170	8,17

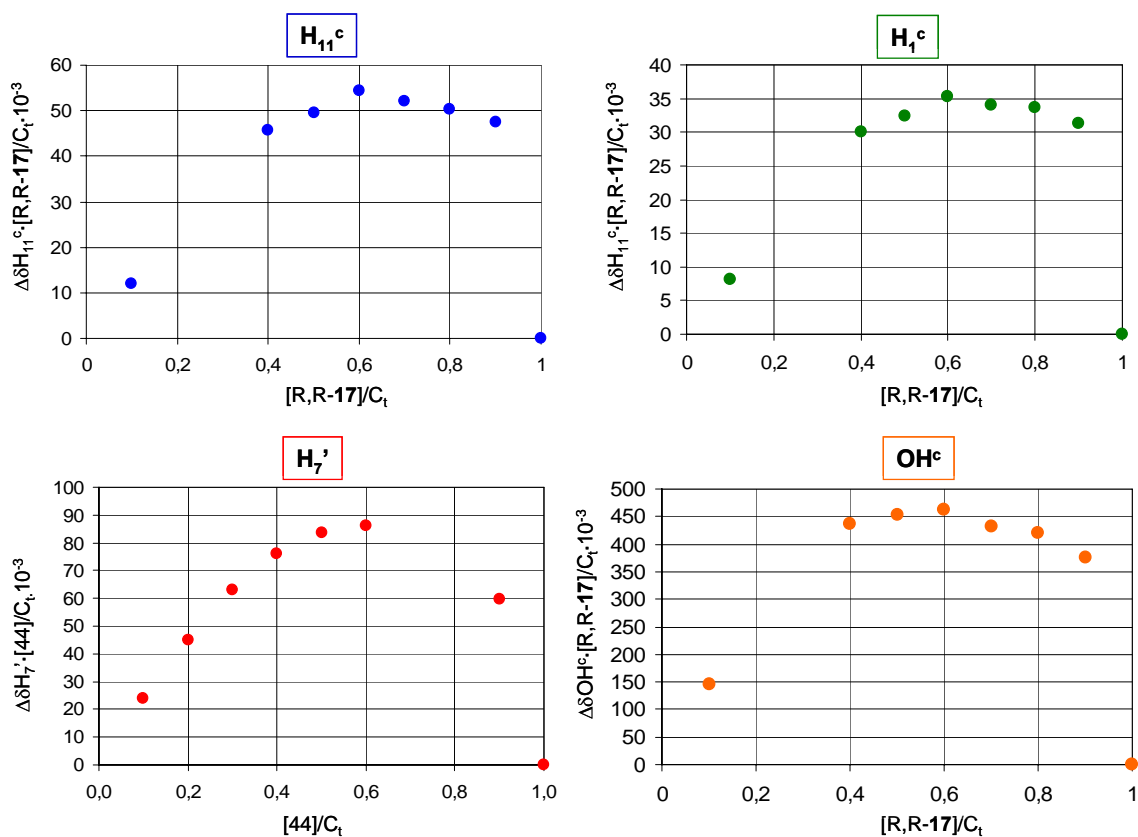
Mostra	[44]/C _t	$\Delta\delta$ H ₇ '	$\Delta\delta$ H ₇ '·[44]/C _t ·10 ⁻³
2	0,1	0,2379	23,79
3	0,2	0,2246	44,92
4	0,3	0,2099	62,97
5	0,4	0,1900	76,00
6	0,5	0,1672	83,60
7	0,6	0,1438	86,28
8	0,9	0,0663	59,67
9	1,0	0,0000	0,00

Mostra	[R,R- 17]/C _t	$\Delta\delta$ OH ^c	$\Delta\delta$ OH ^c · [R,R- 17]/C _t ·10 ⁻³
1	1,0	0,0000	0,00
2	0,9	0,4179	376,15
3	0,8	0,5264	421,16
4	0,7	0,6170	431,93
5	0,6	0,7695	461,73
6	0,5	0,9042	452,12
7	0,4	1,0918	436,74
8	0,1	1,4616	146,16

Taula 12-2 Valors dels desplaçaments químics de H₁₁^c, H₁^c i OH^c de **17**, i de H₇' del substrat.



Espectre 12-6 Espectres de ^1H -RMN (500MHz, 250K, CDCl_3) enregistrats a les 9 mostres compostes per diferents quantitats de (*R,R*)-17 i 1,2-benzendimetanol 44.



Gràfica 12-3 Corbes de Job per als protons H_{11}^c , H_1^c i OH^c de l'(*R,R*)-ABTE, i per H_7' del substrat 44.

Els protons més influenciables per la complexació són el H_1^c , H_{11}^c i l' OH^c de *(R,R)*-**17** i el $H_{7'}$ de l'1,2-benzendimetanol (veure Taula 12-2 i Espectre 12-6), dels que observem les corbes de Job a la Gràfica 12-3.

A les gràfiques obtingudes es perceben corbes clarament asimètriques, que segons la metodologia descrita, ens indicarien que l'estequiometria del complex no és 1 a 1 (vèrtex a $x=0.5$). Tot i així, un sistema que pateix múltiples complexacions també dona corbes anòmalament asimètriques. Sense ànim d'arribar a una conclusió, i considerant els antecedents de les investigacions del grup de recerca, tots els casos en els que s'ha estudiat l'estequiometria d'associacions similars, s'ha arribat a una relació 1 a 1.

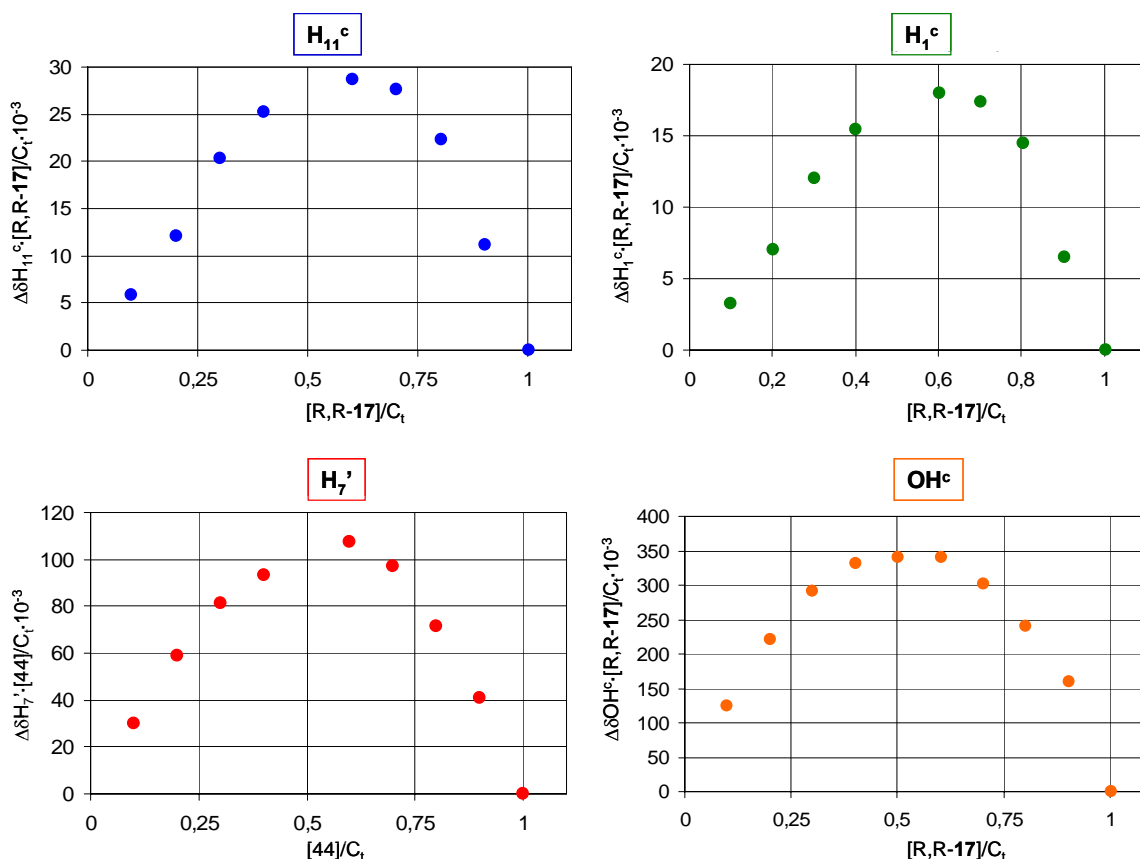
Deixant aquesta controvèrsia a l'aire, ens plantegem el cas que el confórmer *Transoide* produís complexos amb poblacions menyspreables. Llavors no seria apropiat, tal com s'ha fet, considerar la seva població en la preparació de les dissolucions, segurament també pot ser origen de les anomalies observades a les corbes de Job. En canvi, si la preparació de les mescles es fa tenint en compte, només, el confórmer *Cisoide*, serà, acceptant certes aproximacions, una aplicació idònia del mètode, que ens permetrà prendre conclusions concretes.

Del primer mètode de Job aplicat, podem aproximar que la [*Cisoide*] de **17** es manté constant i en un 62% de la concentració total del CSA. Amb això recalcularem la concentració de la dissolució inicial d'*(R,R)*-ABTE per fer el nou assaig anàleg a l'anterior sense tenir en compte el confórmer *Transoide*.

Es prepara, igual que abans, una dissolució inicial de substrat de [1,2-benzendimetanol] = 0.018 M amb 8.69 mg en 3.5 ml de $CDCl_3$, i la dissolució de CSA es prepara d'una [*(R,R)*-ABTE] = 0.02916 M, amb 38.17 mg en 3.5 ml de $CDCl_3$.

Tal com feiem en el primer cas, es preparen 11 mescles que contenen diferents quantitats de cada un dels components, són les dissolucions que s'inclouen a l'Annex (apartat A3.2).

S'enregistren els espectres 1H -RMN i es grafiquen les corbes de Job (Gràfica 12-4) dels protons més afectats per l'associació (les variacions dels desplaçaments estan incloses a l'Annex).



Gràfica 12-4 Corbes de Job per als protons H₁₁^c, H₁^c i OH^c de l'(*R,R*)-ABTE, i per H₇['] del substrat **44**.

En aplicar el mètode considerant l'existència d'un únic complex, el de l'associació bidentada entre el confórmer *Cisoide* de **17** i el substrat, la corba es refereix a les característiques d'aquesta complexació. Hem de tenir en compte que hem hagut d'aproximar a constant, la concentració de confórmer *Cisoide* i, consegüentment, també la concentració total de les dissolucions (C_t).

En general, les corbes que s'obtenen són simètriques i el punt màxim a aproximadament $X=0.5$, indicant que l'associació és 1 a 1. Les aproximacions es fan palès en corbes com les que s'obtenen per H₁₁^c, H₁^c i H₇['], a on l'error matemàtic que es produeix provoca deformació de la corba. Però en el cas de l'OH^c, les aproximacions matemàtiques enfront l'accentuat desplaçament d'aquesta banda, són menyspreables. La seva corba (binomi amb $R^2=0.99$ amb un màxim a $X=0.51$) ens confirma l'associació 1 a 1 del complex bidentat i que les complexacions monodentades amb el confórmer *Transoide* són menyspreables.

De forma anàloga també vam voler estudiar l'estequiometria de l'associació bidentada entre el confórmer *Cisoide* de **17** i l'1,3-benzendimetanol **45**. Igual que en el cas anterior, es considera una població aproximadament constant de *Cisoide*, d'un 63%

de la dissolució total i es preparen les solucions inicials de [(*R,R*)-ABTE] = 0.02916 M, amb 32.7 mg en 3 ml de CDCl₃, i la de [1,3-benzendimetanol] = 0.018 M amb 7.45 mg en 3 ml de CDCl₃.

Es preparen les dissolucions que es mostren a la Taula 12-3, a on es mesclen diferents quantitats de cada un dels components. S'enregistren els espectres ¹H-RMN (Espectre 12-7) i es grafiquen les corbes de Job (Gràfica 12-5) dels protons més afectats per l'associació (desplaçaments químics tabulats a la Taula 12-4).

Mostra	V (<i>R,R</i>)- 17 (ml)	V 45 (ml)	[<i>R,R</i> - 17] ·0.63 (M)	[45] (M)	[<i>R,R</i> - 17] ·0.63/ <i>C_t</i>	[45]/ <i>C_t</i>
1	0,50	0,00	0,0184	0,0000	1,02	0,0
2	0,45	0,05	0,0165	0,0018	0,92	0,1
3	0,40	0,10	0,0147	0,0036	0,82	0,2
4	0,35	0,15	0,0129	0,0054	0,71	0,3
5	0,25	0,25	0,0092	0,0090	0,51	0,5
6	0,15	0,35	0,0055	0,0126	0,31	0,7
7	0,10	0,40	0,0037	0,0144	0,20	0,8
8	0,05	0,45	0,0018	0,0162	0,10	0,9
9	0,00	0,50	0,0000	0,0180	0,00	1,0

Taula 12-3 Valors corresponents a les mostres preparades, tan de volum afegit de cada una de les dissolucions inicials, com les concentracions del confómer *Cisoide* del CSA i el substrat **45**, com les fraccions molars.

Mostra	$[R,R-17]/C_t$	$\Delta\delta H_{11}^c$	$\Delta\delta_{H11}^c \cdot [R,R-17] \cdot 0.63/C_t \cdot 10^{-3}$
1	1,0	0,0000	0,00
2	0,9	0,0506	46,48
3	0,8	0,0766	62,54
4	0,7	0,0968	69,15
5	0,5	0,1246	63,58
6	0,3	0,1389	42,54
7	0,2	0,1397	28,51
8	0,1	0,1382	14,10

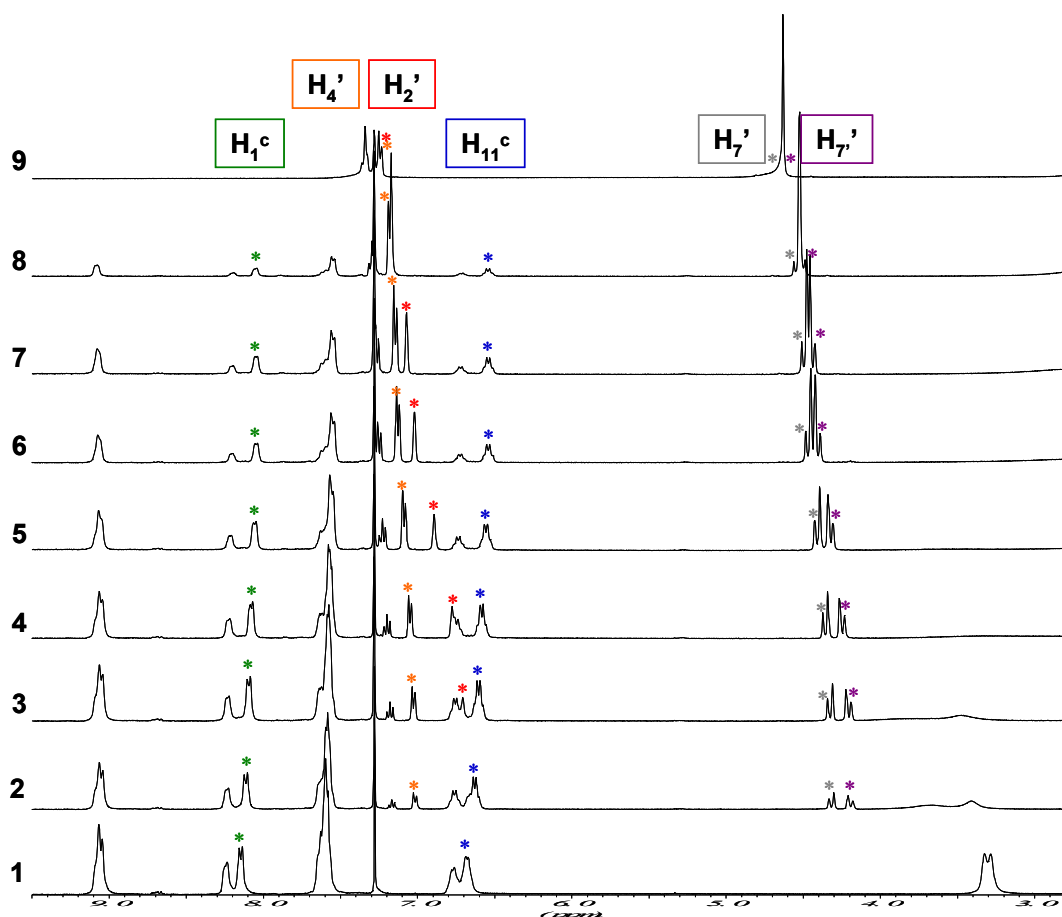
Mostra	$[R,R-17]/C_t$	$\Delta\delta H_1^c$	$\Delta\delta_{H1}^c \cdot [R,R-17] \cdot 0.63/C_t \cdot 10^{-3}$
1	1,0	0,0000	0,00
2	0,9	0,0337	30,95
3	0,8	0,0531	43,39
4	0,7	0,0696	49,72
5	0,5	0,0913	46,59
6	0,3	0,1019	31,20
7	0,2	0,1011	20,65
8	0,1	0,1045	10,66

Mostra	$[Subs]/C_t$	$\Delta\delta H_2'$	$\Delta\delta_{H2'}[subs] / C_t \cdot 10^{-3}$
2	0,1	-	-
3	0,2	0,6329	126,58
4	0,3	0,5632	168,96
5	0,5	0,4474	223,70
6	0,7	0,3205	224,35
7	0,8	0,2684	214,72
8	0,9	-	-
9	1,0	0,0000	0,00

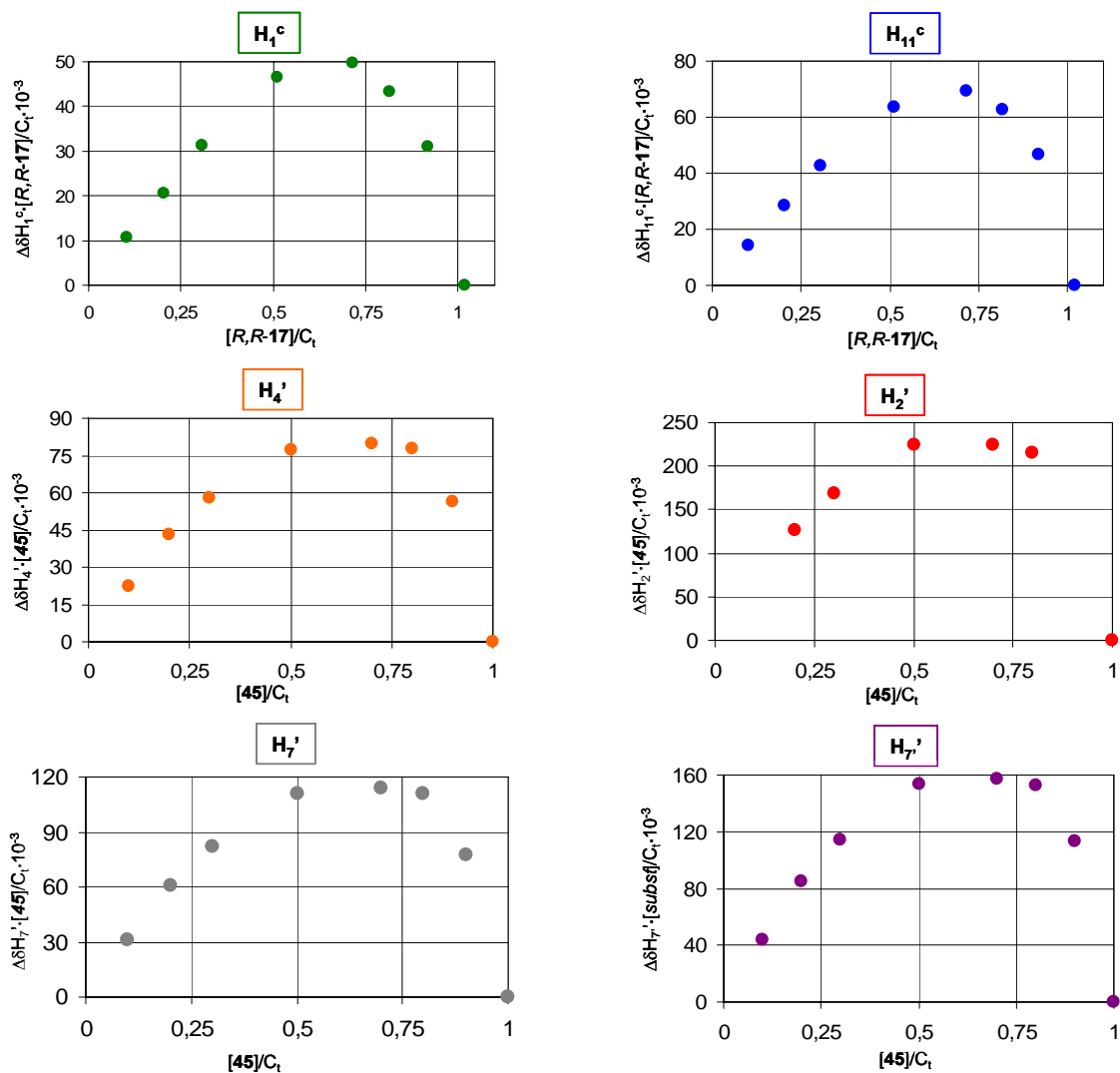
Mostra	$[Subs]/C_t$	$\Delta\delta H_4'$	$\Delta\delta_{H4'}[subs] / C_t \cdot 10^{-3}$
2	0,1	0,2250	22,50
3	0,2	0,2162	43,25
4	0,3	0,1931	57,94
5	0,5	0,1546	77,32
6	0,7	0,1143	80,04
7	0,8	0,0971	77,68
8	0,9	0,0626	56,34
9	1,0	0,0000	0,00

Mostra	[Subs]/ C_t	$\Delta\delta_{H_7'}$	$\Delta\delta_{H_7'}[\text{subs}]$ $/C_t \cdot 10^{-3}$	Mostra	[Subs]/ C_t	$\Delta\delta_{H_7'}$	$\Delta\delta_{H_7'}[\text{subs}]$ $/C_t \cdot 10^{-3}$
2	0,1	0,3127	31,27	2	0,1	0,4359	43,59
3	0,2	0,3039	60,79	3	0,2	0,4238	84,77
4	0,3	0,2738	82,15	4	0,3	0,3816	114,49
5	0,5	0,2218	110,90	5	0,5	0,3068	153,42
6	0,7	0,1631	114,20	6	0,7	0,2244	157,08
7	0,8	0,1382	110,56	7	0,8	0,1910	152,80
8	0,9	0,0862	77,58	8	0,9	0,1257	113,13
9	1,0	0,0000	0,00	9	1,0	0,0000	0,00

Taula 12-4 Valors dels desplaçaments químics de H_{11}^c i H_1^c de **17**, i de H_2' , H_4' , H_7' i $H_{7'}'$ del substrat **45**.



Espectre 12-7 Espectres de ¹H-RMN (500MHz, 250K, CDCl₃) enregistrats a les 9 mostres compostes per diferents quantitats de (*R,R*)-**17** i 1,3-benzendimetanol **45**.



Gràfica 12-5 Corbes de Job per als protons H_{11}^c i H_1^c de l'(*R,R*)-ABTE, i per H_2' , H_4' , H_7' i H_7' del substrat 45.

En aquest experiment es poden graficar 6 protons, dels quals H_2' i H_7' són els que aporten una corba amb la intensitat més alta. Tot i així, ni tan sols en aquests dos casos, s'obté una corba simètrica.

Encara que pel coneixement que tenim d'experimentar en similars complexacions, intuïm que la complexació bidentada entre *Cisoide-17* i 1,3-benzendimetanol és 1 a 1, les dades del mètode de Job no ens ho confirmen, doncs les corbes estan emmascarades. La distorsió dels resultats esperats provenen, o de les aproximacions matemàtiques que no són menyspreables, o que no és despreciable la població *Transoide*, doncs les seves complexacions són suficientment poblades. Aquest efecte concordaria amb els resultats obtinguts als apartats 12.2.1 i 12.2.2.

12.2.4 Determinació de les constants d'equilibri dels complexos formats pel mètode Equimolar.

A través del mètode equimolar (descriu a l'apartat 6.2) podem determinar el valor de les constants de formació dels complexos.

Seguint el protocol del mètode, es va preparar una mescla que contenia una relació molar 1 a 1 entre el CSA **17** i l'1,2-benzendimetanol **44**, a una concentració de 0.053 M. Es van dissoldre 12.0 mg d'(R,R)-ABTE i 4.4 mg de substrat en 0.6 ml de CDCl₃ i d'aquesta dissolució s'enregistrà l'espectre ¹H-RMN. De forma repetitiva, es van fer 4 addicions de 0.1 ml de CDCl₃ i de cada dilució s'enregistrava l'espectre. El procés es va realitzar a tres temperatures diferents, per observar la variació de l'energia lliure d'associació.

Dels espectres obtinguts s'anoten les variacions dels desplaçaments químics amb la dilució, dels protons H₁^c, H₁₁^c del CSA i H₇' del substrat, els quals es mostren a la Taula 12-5.

Mostra	S ₀	$\Delta\delta$ H ₁ ^c 240K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$ H ₁ ^c 250K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$ H ₁ ^c 260K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0.053	0.3050	2.3991	0.2474	2.1605	0.1805	1.8454
2	0.046	0.2957	2.5354	0.2215	2.1944	0.1672	1.9065
3	0.040	0.2675	2.5860	0.2048	2.2630	0.1518	1.9481
4	0.036	0.2621	2.6982	0.1917	2.3079	0.1424	1.9889
5	0.032	0.2507	2.7990	0.1791	2.3658	0.1211	1.9453

Mostra	S ₀	$\Delta\delta$ H ₁₁ ^c 240K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$ H ₁₁ ^c 250K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$ H ₁₁ ^c 260K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0.053	0.4178	2.8077	0.3306	2.4975	0.2421	2.1373
2	0.046	0.3961	2.9344	0.3041	2.5711	0.2260	2.2165
3	0.040	0.3688	3.0364	0.2817	2.6538	0.2040	2.2583
4	0.036	0.3537	3.1345	0.2656	2.7162	0.1928	2.3142
5	0.032	0.3485	3.3001	0.2498	2.7940	0.1704	2.3076

Mostra	S_0	$\Delta\delta$ H_7' , 240K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$ H_7' , 250K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$ H_7' , 260K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0.053	0.6072	3.3849	0.4906	3.0425	0.3877	2.7046
2	0.046	0.5698	3.5195	0.4527	3.1373	0.3474	2.7483
3	0.040	0.5269	3.6296	0.4163	3.2263	0.3142	2.8029
4	0.036	0.5009	3.7301	0.3838	3.2653	0.2956	2.8657
5	0.032	0.48375	3.8881	0.3611	3.3595	0.2655	2.8807

Taula 12-5 Valors de les variacions dels desplaçaments químic de H_1^c i H_{11}^c de **17**, i H_7' de 1,2-benzendimetanol **44**, per cada mostra i a tres temperatures diferents.

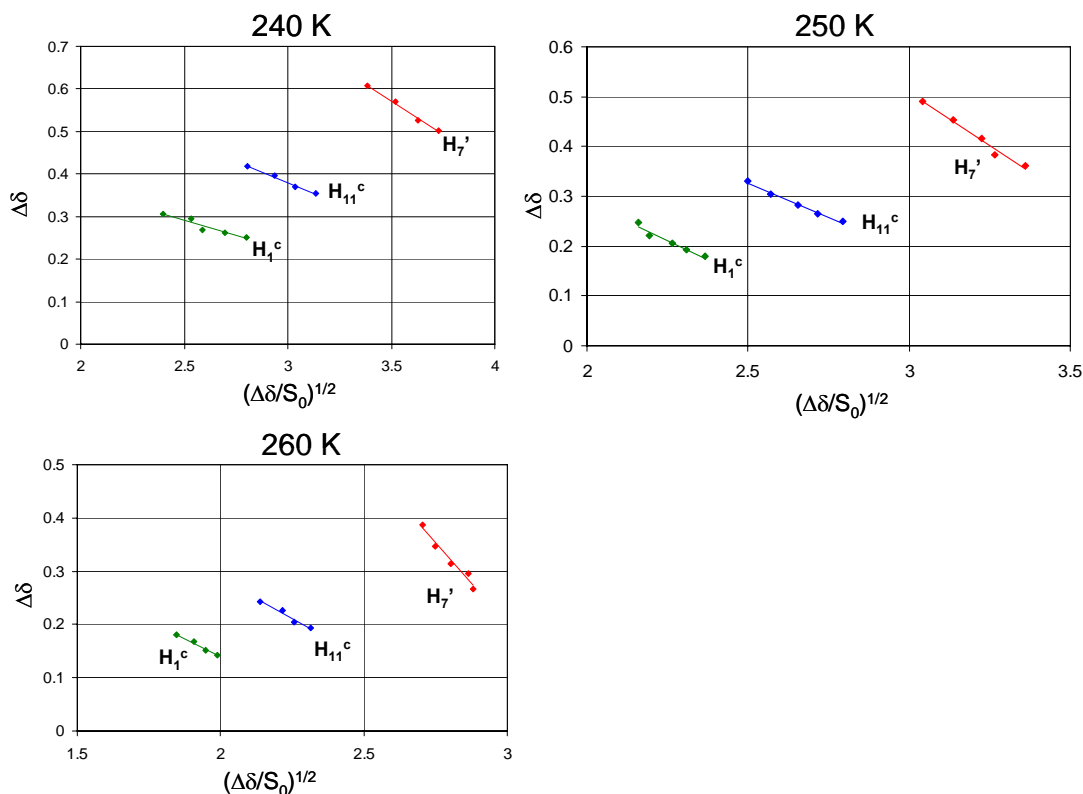
Es tracten les dades per tal d'aplicar l'equació simplificada de Bouquant i Chuche, en la que la representació de $\Delta\delta$ versus $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$, ha de correspondre a una recta, expressada per l'

Equació 12-1.

$$\Delta\delta \approx \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\Delta\delta}{S_0}}$$

Equació 12-1

A la Gràfica 12-6 es representen les rectes obtingudes per cada protó a tres temperatures diferents.



Gràfica 12-6 Rectes del mètode equimolar obtingudes per H_1^c i H_{11}^c de **17** i del H_7' de **44** tres temperatures diferents.

	$\Delta\delta_c$ (ppm)	$(\Delta\delta_c/K)^{0,5}$	K (M ⁻¹)	K (M ⁻¹)	ΔG° (kJ/mol)
240 K					
H ₁ ^c	0,6475±0,0740	-0,1426	31,8±12,7	24,2±6,6	-6,4±0,5
H ₁₁ ^c	0,9874±0,0429	-0,2026	24,1±3,4		
H ₇ ⁷	1,6768±0,0593	-0,3156	16,8±1,8		
250 K					
H ₁ ^c	0,9140±0,0932	-0,3122	9,4±2,5	11,0±1,7	-5,0±0,3
H ₁₁ ^c	1,0047±0,0437	-0,2714	13,6±1,7		
H ₇ ⁷	1,7831±0,1061	-0,4249	9,9±1,6		
260 K					
H ₁ ^c	0,6853±0,0394	-0,2730	9,2±1,4	8,3±1,7	-4,6±0,4
H ₁₁ ^c	0,8657±0,0880	-0,2910	10,2±2,8		
H ₇ ⁷	2,0429±0,2068	-0,6145	5,4±1,3		

Taula 12-6 Resultats de les regressions lineals obtingudes en aplicar el mètode equimolar.

Les dades obtingudes de les regressions lineals, es contenen a la Taula 12-6. L'ordenada a l'origen és $\Delta\delta_c$, que correspon al desplaçament químic de cada protó a cada temperatura, en complex hipotèticament aïllat. Del pendent de la recta, que és $(\Delta\delta_c/K)^{0,5}$, podem extreure els valors de les constant d'equilibri per cada protó, dels quals n'extraiem una mitjana per cada temperatura. D'aquesta constant mitjana de formació podem associar-li la corresponent energia lliure d'associació, ΔG° .

El mateix mètode es va aplicar a l'associació entre **17** i 1,3-benzendimetanol, però els valors de les variacions dels desplaçaments químics no segueixen una regressió lineal.

En resum, observem un comportament lineal en el cas de l'associació entre **17** i 1,2-benzendimetanol **44**, la qual cosa indica, per una banda, que la complexació bidentada és 1 a 1 (com havíem comprovat amb el mètode de Job) i que la seva població és prou gran que altres possibles associacions són menyspreables. Mentre que la no linealitat de l'associació entre **17** i 1,3-benzendimetanol **45** ens indica la possible convivència de diversos complexos, els quals poden tenir diferents estequiometries.

12.2.5 Estudi teòric de les associacions bidentades

L'estudi de les interaccions bidentades es va complementar amb l'estudi per mecànica molecular, realitzada per Petko M. Ivanov. Es va fer servir com a Software, el

Macromodel i Batchmin V5.0, i es va aplicar el camp de forces d'AMBER i GB/SA com a model de solvatació (simulant el CHCl_3).

De l'associació entre **17** i 1,2-benzendimetanol **44** s'observa l'existència de dues associacions de mínima energia (Figura 12-3), la primera (**A**) amb una energia de -15.3 kcal/mol i la segona (**B**) de -13.1 kcal/mol. Dels diversos factors de l'energia total del complex, l'associació **A** és afavorida, principalment, per l'energia deguda a les interaccions no enllaçants (Van der Waals, electrostàtiques).

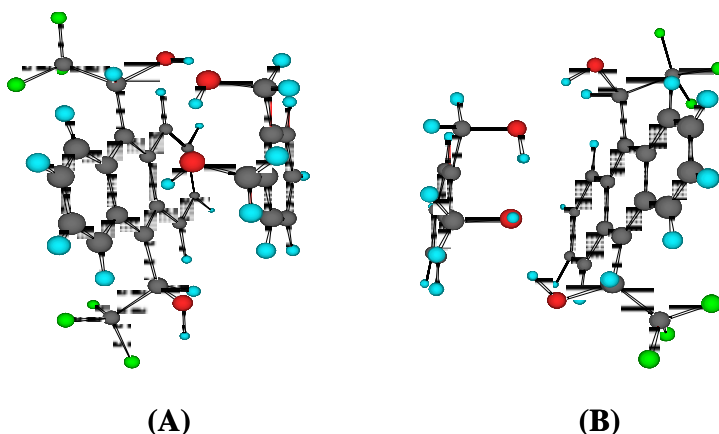
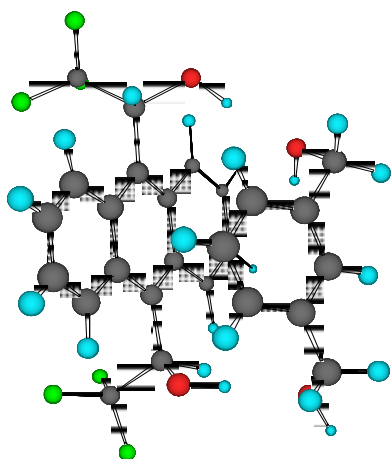


Figura 12-3 Estructures de mínima energia per l'associació entre (*R,R*)-**17** i el substrat **44**.

La geometria de la complexació **B** està fixada per la interacció, per pont d'hidrògen, entre els protons hidroxílics de **17** i els àtoms d'oxigen d'1,2-benzendimetanol, amb una distància de 1.88 Å i 1.93 Å. Addicionalment, existeixen forces estabilitzadores com la interacció, per pont d'hidrògen, entre els dos grups hidroxílics del substrat (1.93 Å).

En el cas de l'associació **A**, diferents balanços d'interaccions determinen la formació i estabilitat de l'enllaç. Un dels hidroxils del substrat interacciona, per pont d'hidrògen, amb un hidroxil de **17** i amb l'altre hidroxil del substrat (a 1.86 Å). L'hidrògen d'aquest últim hidroxil està proper (a 2.6 Å) a quatre carbonis aromàtics, amb els que es forma una interacció $\text{O-H}\cdots\pi$. A l'hidroxil de **17** lliure, es forma una interacció entre l'hidrògen i el fluor (2.3 Å).

De l'estudi per mecànica molecular de la interacció entre **17** i 1,3-benzendimetanol **45**, se n'extreu un complex de mínima energia (**C**), de -13.8 kcal/mol (menys estable que **A**), el que està afavorit, principalment, per l'energia de solvatació.

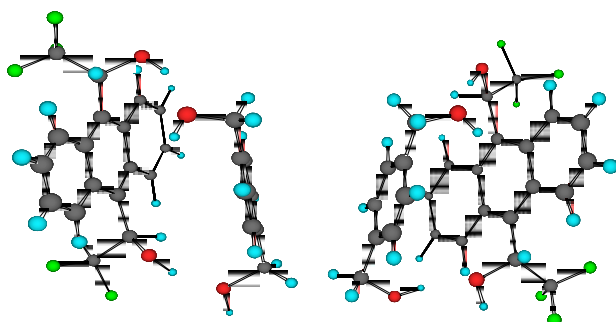


(C)

Figura 12-4 Estructura de mínima energia per l'associació entre (R,R) -**17** i el substrat **45**.

La geometria de l'associació **C** és similar a **B**: es formen dos punts d'hidrògen simètrics entre els hidrògens hidroxílics de **17** i els oxígens del substrat (1.83 Å).

Encara que experimentalment no es realitzà la solvatació amb 1,4-benzendimetanol, per problemes de solvatació, si que s'estudià per mecànica molecular. D'aquesta associació també existeixen dos mínims energètics de complexació amb unes energies de -14.6 (**D**) i -14.0 kcal/mol (**E**).



(D)

(E)

Figura 12-5 Estructures de mínima energia per l'associació entre (R,R) -**17** i l'1,4-benzendimetanol.

L'associació **D** es deu a la formació de dos punts d'hidrògen simètrics entre els hidrògens hidroxílics (donadors) de **17** i els oxígens dels substrat. En el cas de **E**, un dels hidroxils de **17** és donador mentre que l'altre és acceptor. A més, l'hidrògen d'aquest últim grup forma un pont amb el fluor.

Acord amb els resultats experimentals obtinguts, les associacions bidentades, formades per interaccions per punts d'hidrògen entre els grups hidroxils, són les

espècies termodinàmicament més estables, i, per tant, més poblades. Igualment, s'observa un enfrontament entre els grups aromàtics, el que genera un efecte anisotròpic important, i que experimentalment es percep amb un moviment de les bandes als espectres de ^1H -RMN.

12.3 ASSOCIACIÓ DE L'ABTE 17 AMB 1-AMINOINDÀ 47 I 1-AMINO-2-INDANOL 48¹⁰⁶

En el present apartat, volem completar els experiments de solvatació realitzats en anterioritat, en el nostre grup de recerca, de l'ABTE amb l'1-aminoindà **47** i amb l'1-amino-2-indanol **48**. Volem observar les diferències geomètriques i termodinàmiques de les associacions bidentades amb cada un dels substrats

12.3.1 Reconeixement dels enantiòmers

Dels estudis de solvatació que es van realitzar en anterioritat, es va observar una separació més efectiva entre (*R*)-**47** i (*S*)-**47** que quan s'utilitzava l'alcohol de Pirkle **1** com a CSA. La mateixa conclusió es va poder extreure de la separació de (*1R,2S*)-**48** i (*1S,2R*)-**48**.

Per entendre la geometria de les complexacions, es pot observar quins són els protons més desplaçats en l'estat complexat. La variació dels desplaçaments químics ens poden indicar l'existència d'interaccions dèbils que formen l'associació, encara que també és important el moviment d'un protó, quan es veu afectat per l'anisotropia magnètica dels anells aromàtics, en apuntar cap a ells.

En el cas del substrat **47**, les variacions dels desplaçaments químics més accentuades en l'estat complexat, són els units en els centres 2 i 3, sobretot els que estan en *cis* respecte el grup funcional, mentre que el protó unit al centre estereogènic no es veu afectat.

¹⁰⁶ (a) Estivill, C.; Pomares, M.; Kotev, M.; Ivanov, P.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2993. (b) Kotev, M. I.; Ivanov, P. M.; Virgili, A.; Estivill, C. *J. Mol. Struct. In press*.

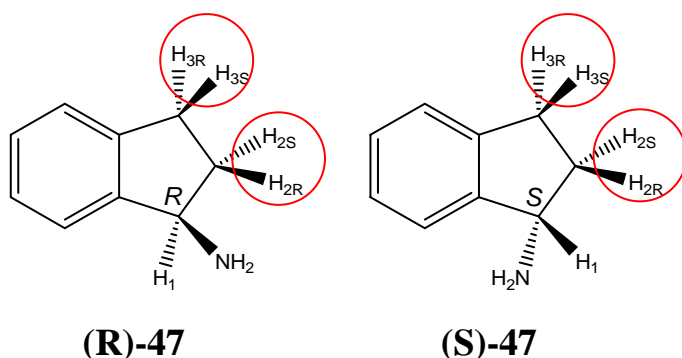


Figura 12-6 Els enantiòmers del substrat **47**. En vermell, els protons més desplaçats per la complexació.

En canvi, l'efecte de la solvatació de l'ABTE sobre (1*R*,2*S*)-**48** i (1*S*,2*R*)-**48** es manifesta en l'accentuada variació dels desplaçaments químics del protó del centre estereogènic i els de la posició 3, superior pel protó en *cis* respecte els grups funcionals.

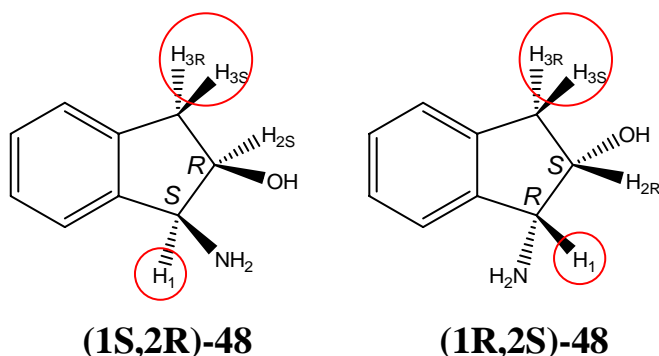


Figura 12-7 Els enantiòmers del substrat **48**. En vermell, els protons més desplaçats per la complexació.

Entre ells, observem que la variació dels desplaçaments químics de protons anàlegs, és superior en el substrat **47**.

12.3.2 Determinació de les constants d'equilibri

A la present tesi, determinem les constants termodinàmiques de les associacions entre l'ABTE i cada un dels substrats. La comparació dels resultats ens mostrarà si el major desplaçament dels protons separats de **47**, respecte els del substrat **48** prové de diferències en l'estabilitat, o en diferències geomètriques.

Prèviament ja es van determinar, mitjançant el mètode de Job, l'estequiometria dels complexos, trobant una relació 1:1.⁵³

Dels treballs realitzats en anterioritat en el nostre grup de recerca, es completaren les dades de constants d'associació mitjançant el mètode equimolar. Es va calcular la constant d'associació entre l'(*R,R*)-ABTE i l'(*S*)-**47** a dues temperatures

diferents. Per això es va preparar una solució, en CDCl_3 , que contenia els dos components en una relació molar 1:1, i amb una concentració inicial de cada una, de 0.05 M. De forma repetitiva s'addicionaren fraccions de dissolvent de 0.1 ml i de cada dilució s'enregistrà l'espectre de ^1H -RMN.

De forma anàloga a l'apartat 12.2.4, es van determinar les variacions dels desplaçaments químics dels protons més afectats, en aquest cas, dels protons units als centres 1, 2 i 3. Es calculà $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$, i la seva representació versus $\Delta\delta$ dona una recta, de la que es pogué extreure la constant d'associació, K, la l'energia lliure de formació, ΔG° , i la δ_c , desplaçament del complex hipotèticament pur.

Exposem, a la Taula 12-7, els resultats pels dos enantiòmers de cada un dels substrats (dades realitzades a la present tesi, estan a l'Annex, a l'apartat A3.3).

	(R)- 47	(S)- 47	(1R,2S)- 48	(1S,2R)- 48
T (K)	268 K			
K (M)	88 ± 8	107 ± 14	65 ± 14	39 ± 7
ΔG° (kJ/mol)	-10.0 ± 0.2	-10.4 ± 0.3	-9.3 ± 3.0	-8.2 ± 2.2
T (K)	298 K			
K (M)	39 ± 9	96 ± 15	18 ± 3	19 ± 1
ΔG° (kJ/mol)	-9.1 ± 0.5	-11.3 ± 0.4	-7.1 ± 1.5	-7.3 ± 0.1

Taula 12-7 Dades termodinàmiques de l'associació entre **17** i cada un dels enantiòmers de **47** i **48**.

Observem que en general les constants de formació entre els enantiòmers del substrat **48** i l'ABTE són dèbilment menors que en la complexació amb el substrat **47**. Aquestes diferències termodinàmiques podrien venir d'un factor entròpic més petit en el cas del substrat **48**, degut a un major ordre estructural en les associacions bidentades.

De les rectes obtingudes també podem deduir el desplaçament químic dels protons del substrat en el complex hipotèticament aïllat. Els valors, que corresponen als punts en que convergeixen les rectes de cada protó a les dues temperatures, es mostren a la Taula 12-8.

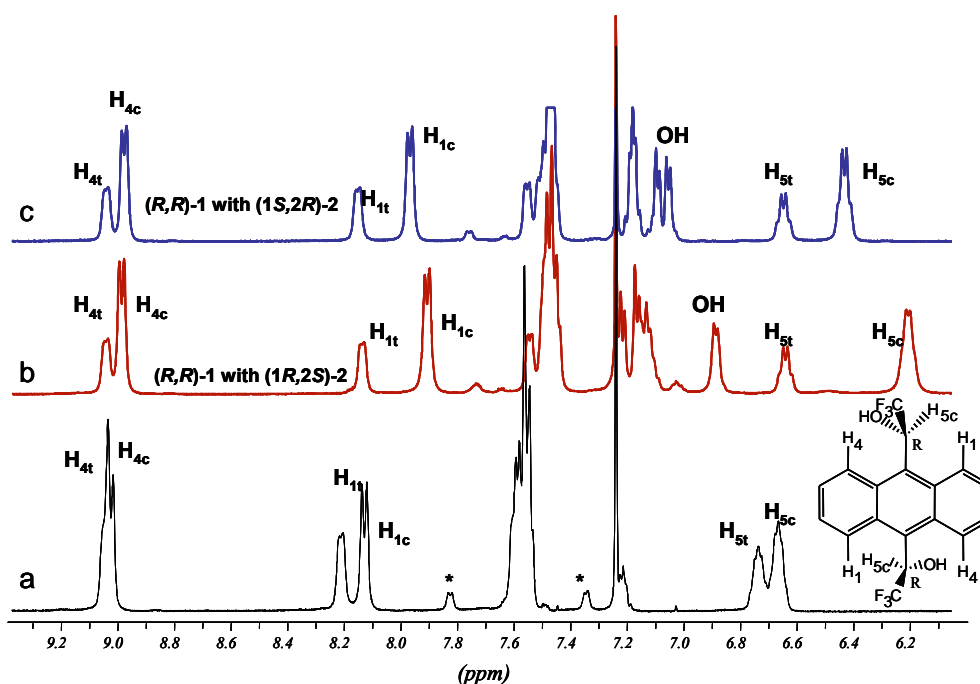
Complex	δH_1	δH_3^t	δH_3^c	δH_2^t	δH_2^c
47	4.344	2.829	2.976	2.525	1.718
(<i>R,R</i>)-17/ <i>R</i> -47	4.019 ± 0.009	2.620 ± 0.008	2.705 ± 0.009	2.145 ± 0.009	1.374 ± 0.011
(<i>R,R</i>)-17/ <i>S</i> -47	4.002 ± 0.006	2.667 ± 0.003	2.845 ± 0.003	2.209 ± 0.006	1.476 ± 0.006
<i>Cis</i> -48	4.362	3.116	2.996	-	-
(<i>R,R</i>)-17/(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-48	3.421 ± 0.100	2.634 ± 0.032	2.521 ± 0.090	-	-
(<i>R,R</i>)-17/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-48	3.451 ± 0.043	2.653 ± 0.013	2.420 ± 0.020	-	-

Taula 12-8 Desplaçaments químics dels protons en l'estat de complexació hipotèticament aïllat.

Amb aquestes dades observem que els desplaçaments químics dels protons del complex amb el substrat **48** es veuen més afectats (sobretot H_1 i H_3^c) que el substrat **47**. O sigui que la menor estabilitat termodinàmica fa que la població del complex sigui menor que el que es forma amb **47**, però el complex amb **48** és, com a mitjana, més íntim.

12.3.3 Estudi de l'associació amb els enantiòmers d'1-amino-2-indanol **48**

Per estudiar l'estructura dels complexos formats amb l'observació de la modificació dels senyals del CSA **17**, vam preparar mescles associatives amb els enantiòmers de **48** per separat. Les mescles contenien una relació molar de **17/48** = 1.2 i de cada una, es van enregistrar els espectres 1H -RMN a 250 K (Espectre 12-8).



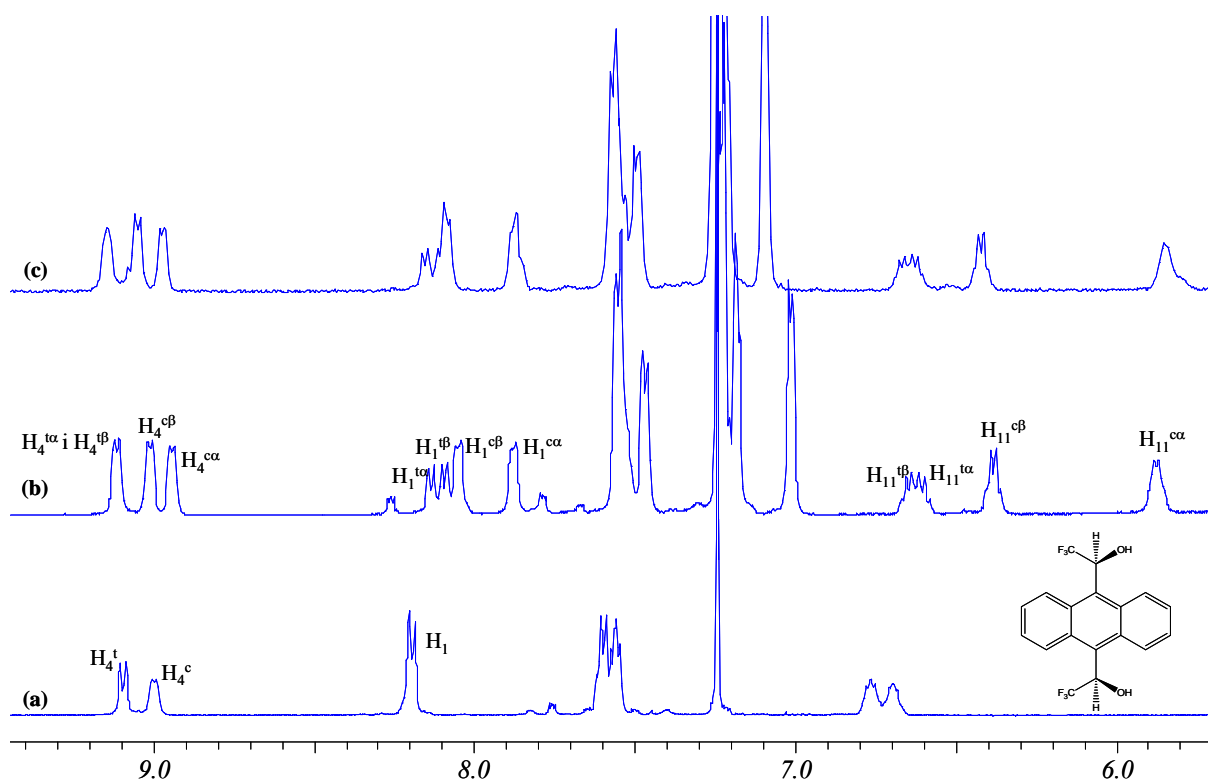
Espectre 12-8 Ampliació de la zona aromàtica dels espectres de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 250 K) de (a) (R,R) -**17**, (b) l'associació entre (R,R) -**17** i $(1R,2S)$ -**48** i (c) l'associació entre (R,R) -**17** i $(1S,2R)$ -**48**.

En els espectres de les dues associacions observem un moviment de bandes molt accentuat dels protons del conòrmer *Cisoide* de l'ABTE, sobretot els H_1^c i H_{11}^c . Aquest efecte indica una preferent associació bidentada amb aquesta conformació, en la qual, la major aproximació dels components provoca un efecte anisotròpic mutu més accentuat.

L'equilibri conformacional entre els conòrmers *Cisoide* i *Transoide* de **17** es desplaça, en la mescla associativa, cap a un augment del *Cisoide*. La relació *Cisoide/Transoide* canvia de 1.2 a 2.2 per l'associació amb $(1R,2S)$ -**47** i a 1.9 per l' $(1S,2R)$ -**47**. L'existència de l'associació bidentada, desplaça l'equilibri gràcies a la seva estabilitat.

12.3.4 Estudi de l'associació entre *meso*-**17** i els enantiòmers de **48**

L'associació de cada un dels enantiòmers de **48** també es va fer amb l'isòmer *meso* del CSA. Per completar els estudis realitzats en anterioritat en el nostre grup de recerca, es va preparar la mescla associativa del *meso*-**17** amb $(1S,2R)$ -**48** amb una relació molar de 0.7, i es va enregistrar l'espectre ^1H -RMN.



Espectre 12-9 Ampliació de la zona aromàtica dels espectres de 1H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 250 K) de (a) *meso*-17, (b) l'associació de *meso*-17 amb (1*R*,2*S*)-48 i (c) l'associació amb (1*S*,2*R*)-48.

A l'Espectre 12-9 es mostren els resultats de l'associació amb els dos enantiòmers. En ells observem que hi ha dos modes d'associació per cada conòrmer de *meso*-17, els senyals dels quals es van poder agrupar per conòrmer mitjançant experiments nOe. Amb l'isòmer *meso*, l'enfrontament per una cara o per l'altra del substrat, genera complexos diastereomèrics, i per tant, diferenciables en la ressonància. Aquestes associacions es mostren a la Figura 12-8, a on només es mostra un dels enantiòmers del substrat. Amb el conòrmer *Cisoide*, es poden formar els ponts d'hidrògen de l'OH del centre *R* del CSA amb l'OH del substrat i de l'OH del centre *S* del CSA amb l'amina del substrat (*Cisoide- α*), o a la inversa (*Cisoide- β*). Amb el conòrmer *Transoide* es pot formar el pont d'hidrògen entre l'OH del centre *R* del CSA (*Transoide- α*) o del centre *S* (*Transoide- β*), amb l'OH o l'amina del substrat. En canvi els complexos d'(*R,R*)-17 amb 48, formen associacions equivalents quan s'enfronten les dues cares del substrat.

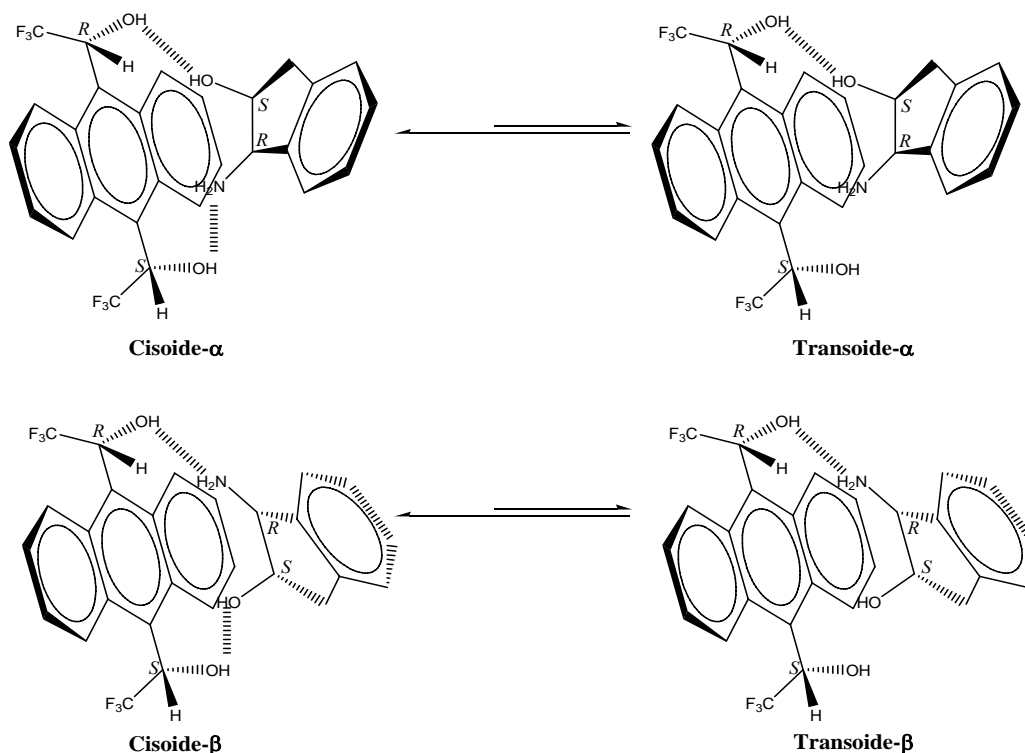


Figura 12-8 Representació de les associacions que es produeixen entre els conformers Cisoide i Transoide de *meso*-**17** i l'enantiòmer (1*R*,2*S*)-**48**.

Geomètricament també observem diferències amb els complexos amb (*R,R*)-**17**, doncs en el compost *meso*-**17** els dos grups hidroxil estan cap a un mateix costat i això permet una associació més propera entre els components. En canvi, la direcció creuada dels grups hidroxil en les associacions amb (*R,R*)-**17** dificulta més la penetració. Aquesta diferència estructural pot justificar la major influència magnètica entre els dos compostos (comparant els Espectre 12-8 i Espectre 12-9).

Cada un dels enantiòmers de **48** forma, amb el conformer *Cisoide* de **17**, els dos complexos diastereomèrics mencionats, però entre els dos enantiòmers del substrat, són complexos enantiomèrics 2 a 2. És a dir, que en el cas que tinguéssim una mescla d'enantiòmers, no hi hauria un reconeixement quiral, no es produiria la separació de les bandes.

En aquests experiments també observem un desplaçament de l'equilibri conformacional *Cisoide/Transoide*, el qual inicialment és 1:1 i en l'estat complexat és, aproximadament, *Transoide* (α i β)/*Cisoide* α /*Cisoide* β = 1:1:1.

12.3.5 Estudi teòric de les associacions bidentades amb l'1-amino-2-indanol 48

L'estudi de les interaccions bidentades dels isòmers (*R,R*)-**17** i *meso*-**17** amb el substrat **48** es van complementar amb l'estudi per mecànica molecular, realitzada per Petko, M. Ivanov i Martin I. Kotev. Es va fer servir com a Software, el Macromodel i Batchmin V5.0, i es va aplicar el camp de forces d'AMBER i GB/SA com a model de solvatació (simulant el CHCl₃).

L'optimització de la geometria es va provar a partir d'un gran rang de diferents estructures de partida. Es va minimitzar a partir de l'enfrontament paral·lel del substrat cap al confórmer *Cisoide* de **17**, amb els grups hidroxil dirigits cap al substrat, també a partir d'un enfrontament perpendicular dels anells i a partir del confórmer *Transoide* de **17**.



Figura 12-9 Estructures de mínima energia calculades per mecànica molecular, de l'associació de (*R,R*)-**17** amb (*1S,2R*)-**48** i amb (*1R,2S*)-**48**, i del *meso*-**17** amb (*1S,2R*)-**48** (en parèntesis, l'energia de formació, en kcal/mol).

La minimització de la geometria dels tres complexos diferents (els que es mostren a la Figura 12-9, atorga diverses estructures de mínima energia amb unes diferències energètiques de, màxim, 2 kcal/mol. Tot i així, totes elles mantenen un patró similar, amb una associació bidentada amb el confórmer *Cisoide*, amb ponts d'hidrògen similars, i mantenint el paral·lisme entre els anells aromàtics.

Observem, també que l'isòmer *meso* de **17** forma associacions més fortes que (*R,R*)-**17**, la qual cosa també es va deduir del major desplaçament de les bandes de ressonància.

12.4 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'(R,R)-ABTE AMB COMPOSTOS β -DICARBONÍLICS¹⁰⁷

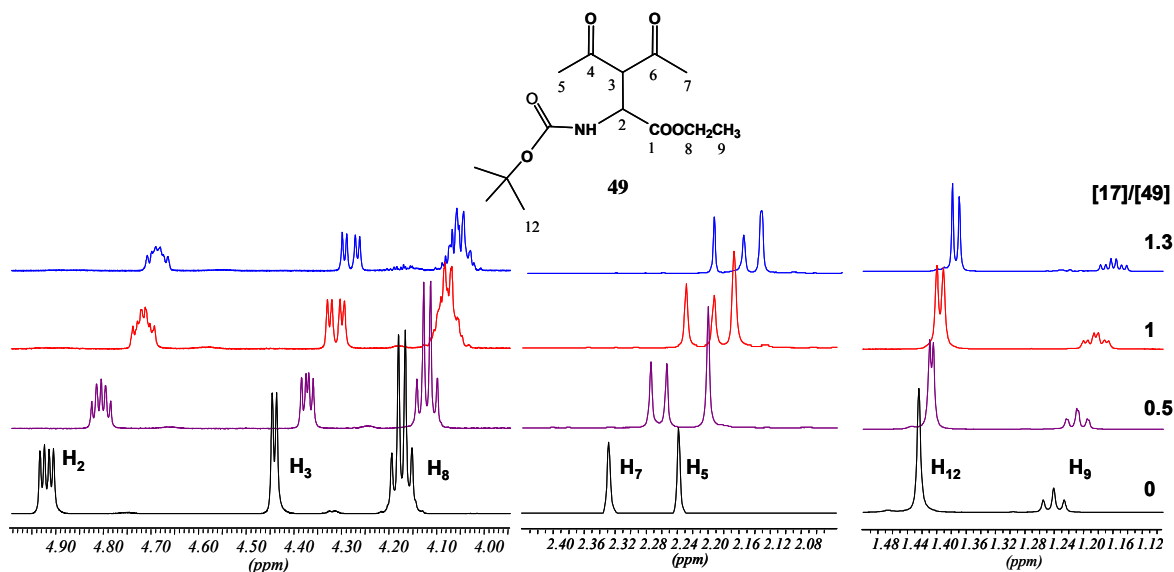
En aquest apartat es descriu el treball que es va fer en col·laboració amb el grup del Dr. Marcial Moreno, en el que desenvolupen reaccions asimètriques per a la funcionalització de la posició intercarbonílica de β -dicarbonils. El mètode de determinació dels excessos enantiomèrics obtinguts, no està generalitzat per aquesta comú família de compostos, pel què es va assajar la solvatació a molècules obtingudes per J. Comelles a la seva tesi doctoral dirigida per A. Vallribera, amb l'ABTE com a CSA.

Així que es va estudiar la possibilitat d'anàlisi per RMN de la puresa enantiomèrica mitjançant la solvatació de varis β -dicarbonils- α -substituïts amb el CSA **17**.

Per estudiar el reconeixement quiral que produeix l'ABTE, es van preparar dissolucions de mescles racèmiques de cada un dels substrats, dissolts en CDCl₃. S'afegiren diverses fraccions de 0.5 equivalents d'ABTE, i de cada una s'enregistrava, a diferents temperatures, l'espectre ¹H-RMN.

El primer compost estudiat va ser el N-t-Boc-3-acetil-4-oxonorvalinat d'etil **49**, del que es mostren, a l'Espectre 12-10 fraccions de l'evolució del seu espectre ¹H-RMN a 280 K, quan s'afegeix l'ABTE. L'associació desplaça totes les bandes a camps magnètics majors i observem l'enantiodiferenciació més gran als protons H₅ (o H₇) i al H₃, el protó intercarbonílic. Els valors de les diferències de desplaçament químic entre els enantiòmers a les tres temperatures realitzades es compilen a la Taula 12-9 (els espectres a 265 K i 300 K es troben a l'apartat A3.4 de l'Annex).

¹⁰⁷ Comelles, J.; Estivill, C.; Moreno-Mañas, M.; Virgili, A.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11541.



Espectre 12-10 Evolució de l'espectre ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 280 K) del racemat de **49** amb l'addició de 0.5 eq., 1 eq. i 1.3 eq d'(*R,R*)-**17**.

[17]/[49]	$\Delta\Delta\delta$ H_5 o H_7 (ppm)	$\Delta\Delta\delta$ H_3 (ppm)	$\Delta\Delta\delta$ H_9 (ppm)	$\Delta\Delta\delta$ H_{12} (ppm)
300 K				
0.5	0.013	0.010	-	-
1	0.024	0.019	0.004	0.006
1.3	0.034	0.025	0.007	0.008
280 K				
0.5	0.020	0.015	0.002	0.005
1	0.036	0.026	0.006	0.009
1.3	0.038	0.028	0.007	0.009
265 K				
0.5	0.028	0.021	-	0.007
1	0.052	0.036	0.006	0.011

Taula 12-9 Diferències dels desplaçaments químics, a tres temperatures diferents, dels enantiòmers de **49** quan s'afegeix ABTE **17**.

Amb els resultats obtinguts podem dibuixar un hipotètic complex d'associació amb la geometria que es mostra a la Figura 12-10, a on es formen dos tipus de ponts d'hidrogen, el primer entre un hidroxil de **17** i les dues cetones de **49**, i el segon entre l'altre hidroxil de **17** i el carbonil de l'amida de **49**. Amb aquesta disposició associativa, H_3 i H_5 (o H_7) estan directament afectats per l'anisotropia de l'antracè.

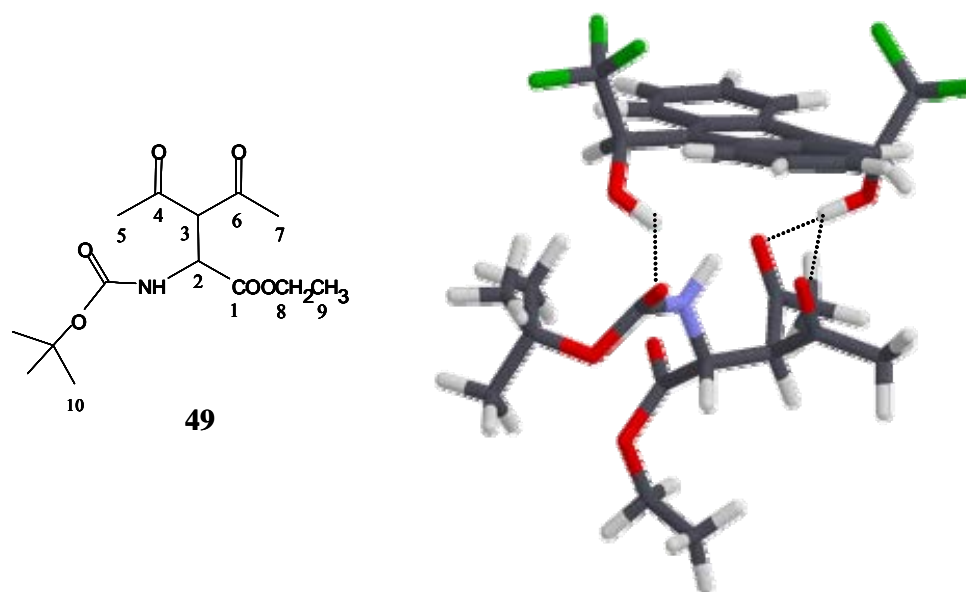


Figura 12-10 Model hipotètic d'associació entre (*R*)-**49** i (*R,R*)-**17**.

Els experiments d'associació de l'ABTE es van ampliar als compostos β -dicarbonílics que es mostren a la Figura 12-11. En aquest cas, són compostos que contenen un tercer grup carbonílic (o ciano) a quatre enllaços dels dos carbonils bàsics. Més específicament, els compostos **50**, **51**, **52** i **54** no tenen H_{α} dicarbonílic, i **54** conté un anell aromàtic.

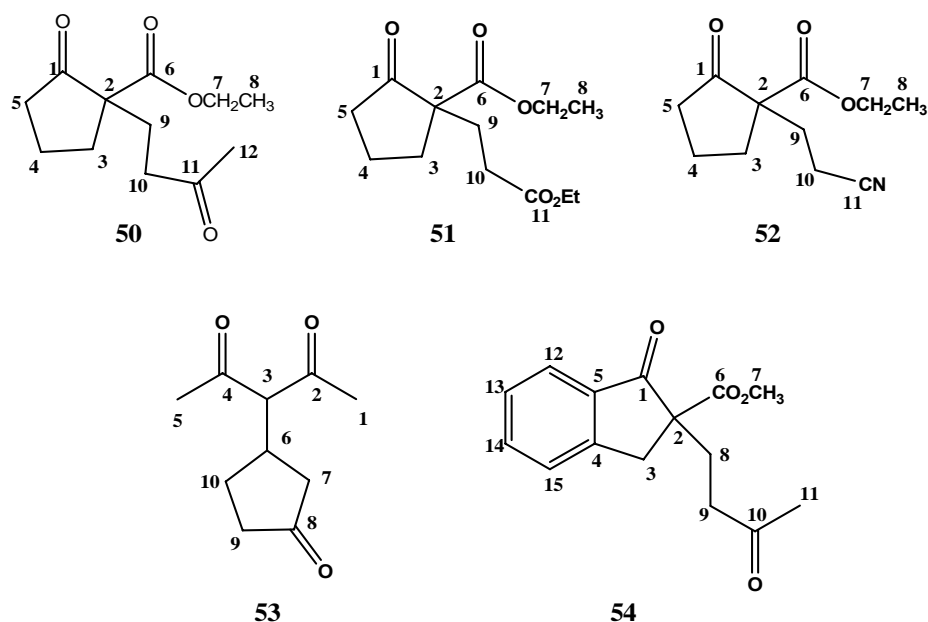


Figura 12-11 Fórmules amb numeració dels compostos β -dicarbonílics amb els que s'ha assajat la seva associació enantioselectiva amb l'ABTE.

A la es resumeixen els resultats de les diferències dels desplaçaments entre els enantiòmers de cada substrat, a les tres temperatures assajades (els espectres de cada substrat separat a la temperatura òptima s'inclouen a l'apartat A3.4 de l'Annex).

Comp.	Protó (δ_0 , ppm)	[17]/[50- 53]	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)		
			265 K	280 K	300 K
50	H ₈ (1.2179)	0.5	0	0	0
		1	0.003	0.0012	0.0013
		1.5	-	-	0
	H ₁₂ (2.1062)	0.5	0	0	0
		1	0.0024	0.002	0
		1.5	-	-	0.0038
	H ₁₀ (2.6717)	0.5	0.0073	0.0067	0.0055
		1	0.0114	0.011	0.0099
		1.5	-	-	0.0117
51	H ₁₀ (2.2039)	0.5	0.0038	0.0038	0.0029
		1	0.0109	0.0076	0.0067
		1.5	-	-	0.0074
52	H ₁₀ (2.2035)	0.5	0.004	0.0034	0.0025
		1	0.0059	0.0055	0.0048
		1.5	-	0.0059	0.0054
53	H ₇ (1.7760)	0.5	0.0364	0.0236	0.0158
		1	0.0577	0.0422	0.0242
	H ₁ o H ₅ (2.1829)	0.5	0.0034	0.0017	0
		1	0.0059	0	0.0008
	H ₅ o H ₁ (2.2231)	0.5	0.0028	0.0017	0
		1	0.0056	0	0.0028
	H ₃ (3.6212)	0.5	0.0342	0.0221	0.0156
		1	0.0526	0.0403	0.0258

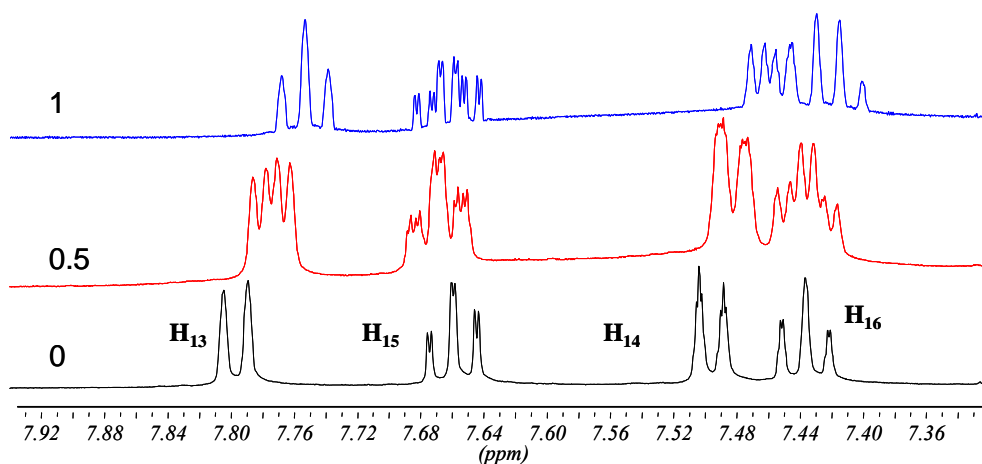
Taula 12-10 Diferències dels desplaçaments químics, a tres temperatures diferents, dels enantiòmers de **50**, **51**, **52** i **53** (en diferents protons) quan s'afegeix ABTE **17**.

L'enantiodiferenciació s'observa, en tots els substrats similars **50-52**, a un dels protons diastereotòpics que estan en la posició 10, α del carbonil o del grup ciano. Així que l'existència d'aquests grups funcionals units amb una cadena carbonílica llarga al

substrat β -dicarbonil, són una estructura òptima per produir un punt d'interacció en l'associació amb l'ABTE **17**.

En el substrat **53** també s'observa enantiodiferenciació, més intensa que en els anteriors, d'un dels protons en α del carbonil que està a quatre enllaços del β -dicarbonil. I de forma molt intensa també es separa el protó intercarbonílic H_3 .

Pel substrat **54**, l'enantiodiferenciació s'estén als protons que estan en α del carbonil unit a quatre enllaços de l'arrel β -dicarbonílica i també als protons aromàtics, possiblement per l'efecte anisotròpic que es produeix amb la zona aromàtica de l'ABTE.



Espectre 12-11 Evolució dels senyals dels protons aromàtics (265 K) de **54**, quan s'afegeixen fins a 1 eq. de CSA **17**.

Protó (δ_0 , ppm)		[17]/[54]	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)		
			265 K	280 K	300 K
H ₁₂ (7.7708)	0.5		0.0084	0.0062	0
	1		0.0147	0.0104	0.0066
	1.5		-	-	0.0085
H ₁₄ (7.6337)	0.5		0.0059	0.0038	0
	1		0.0094	0.006	0.0028
	1.5		-	-	0.0057
H ₁₅ (7.4699)	0.5		0.0031	0	0
	1		0.0088	0.0063	0
	1.5		-	-	0
H ₁₃ (7.4108)	0.5		0.0080	0.0059	0
	1		0.0143	0.0112	0.0070
	1.5		-	-	0.0084
H ₃ (3.6678)	0.5		0.0069	0.0053	0
	1		0.0123	0.0091	0.0072
	1.5		-	-	0.0089
H _{3'} (3.0383)	0.5		0	0	0
	1		0.0042	0	0
	1.5		-	-	0
H ₉ (2.6258)	0.5		0.0127	0.0118	0.0091
	1		0.0198	0.0163	0.0122
	1.5		-	-	0.0161
H _{9'} (2.5111)	0.5		0.0113	0.0084	0.0061
	1		0.0197	0.0143	0.0091
	1.5		-	-	0.0118
H ₁₁ (2.1241)	0.5		0.0117	0.0095	0.0070
	1		0.0182	0.0153	0.0117
	1.5		-	-	0.0143

Taula 12-11 Diferències dels desplaçaments químics, a tres temperatures diferents, dels protons diferenciats de **54** quan s'afegeix ABTE **17**.

En resum, observem com l'existència d'un tercer punt de coordinació a una posició allunyada 4 enllaços respecte els carbonils de l'arrel β -dicarbonílica, incrementa

l'enantiodiferenciació. Per determinar la seva influència en l'associació, s'estudia l'efecte de **17** enfront els substrats **55** i **56**.

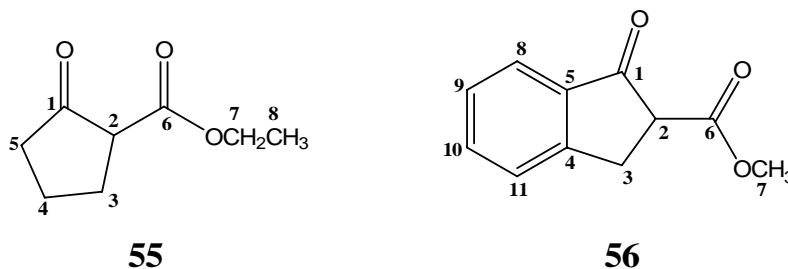


Figura 12-12 Formules amb numeració dels compostos β -dicarbonílics **55** i **56**.

Els experiments es van realitzar amb les mateixes condicions que els anteriors. Dels resultats obtinguts podem concloure que l'enantiodiferenciació no és tan intensa, però el reconeixement quiral també es produeix i s'observa en diversos protons. En el protó intercarbonílic H_2 , el més afectat, fins a una $\Delta\Delta\delta = 0.0199$ ppm pel compost **55**.

Comp.	Protó (δ_0 , ppm)	[17]/[55 - 56]	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)		
			265 K	280 K	300 K
55	H_2 (3.1433)	0.5	0.0111	0.0096	0.0086
		1	0.0196	0.0186	0.0172
		1.5	-	0.0199	0.0188
	H_8 (1.2833)	0.5	0.0034	0.0027	0.0025
		1	0.0066	0.0059	0.0049
		1.5	-	0.0062	0.0056
56	H_9 (7.4021)	0.5	0	0	0
		1	0.0064	0.0057	0.0043
		1.5	-	-	0.0060
	H_2 (3.7465)	0.5	0.0042	0.0042	0.0041
		1	0.0077	0.0076	0.0076
		1.5	-	-	0.0081
	H_3 (3.5747)	0.5	0	0	0
		1	0.0073	0.0069	0.0060
		1.5	-	-	0.0066

Taula 12-12 Diferències dels desplaçaments químics, a tres temperatures diferents, dels protons diferenciats de **55** i **56** quan s'afegeix ABTE **17**.

De tots els resultats obtinguts, podem concloure que el CSA **17** és un excel·lent agent enantiodiferenciador per productes derivats de substrats β -dicarbonílics. El protó intercarbonílic és especialment sensible, i sobre els senyals separats es pot fer la integració per determinar la puresa enantiomèrica de mescles problema. Encara que tinguem substrats amb el C_{α} quaternari, altres protons poden ser integrats separatament.

13 NOUS CSA DIFUNCIONALS TIPUS ANTRILALQUILAMINA

El disseny i assaig de nous agents de solvatació quiral és un continu objectiu per a molts grups de recerca, doncs cada família de substrats de la que es vol conèixer la seva puresa enantiomèrica, serà reconeguda per un agent, que caldrà dissenyar específicament.

En aquesta part de la tesi volem fer la nostra contribució en els agents de solvatació quiral tipus amina, una classe relativament poc estudiada. Es poden englobar amb les amines, les amides,¹⁰⁸ i altres agents de solvatació més concrets,¹⁰⁹ com bons agents de reconeixement d'àcids, ésters, alcohols i aminoàcids.

Els amines quirals més importants han sigut la 1,2-difeniletà-1,2-diamina,¹¹⁰ la quinina,¹¹¹ i la família de les arilalquilamines, com són la 1-feniletilamina,¹¹² la 2-naftiletilamina²⁰ o la 9-antriletilamina.¹¹³ En el nostre grup de recerca ja hi ha una prèvia contribució, amb la síntesi del 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè, i la 1-(1-naftil)-2,2-dimetilpropil amina.¹¹⁴

¹⁰⁸ (a) Jursic, B. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 2, 961. (b) Bilz, A.; Stork, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 3999. (c) Lustenberger, P.; Martinborough, E.; Denti, T. M.; Diederich, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 2, 747.

¹⁰⁹ (a) Bergmann, H.; Grosch, B.; Sitterberg, S.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 970. (b) Tye, H.; Eldred, C.; Wills, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 1, 457. (c) Iuliano, A.; Bartalucci, D.; Uccello-Barretta, G.; Balzano, F.; Salvadori, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2177.

¹¹⁰ (a) Fulwood, R.; Parker, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 57. (b) Rajamoorthi, K.; Stockton, G. W. *Spec. Lett.* **2001**, 34, 255.

¹¹¹ Uccello-Barretta, G.; Mirabella, F.; Balzano, F.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1511.

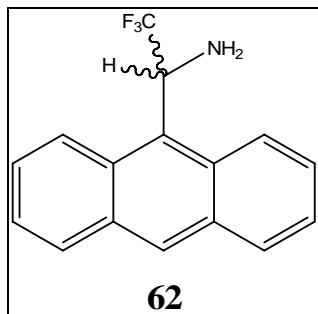
¹¹² Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1837.

¹¹³ (a) Kühn, M.; Buddrus, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 207. (b) Buddrus, J.; Herzog, H.; Risch, K. *Anal. Chem.* **1994**, 66, 40.

¹¹⁴ (a) Port, A.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3747. (b) Port, A. *Síntesi, resolució i estudi d'amines i amides aromàtiques. Ús com agents de solvatació quiral en RMN. Estudi de les interaccions intermoleculares*. Director de tesi: Albert Virgili. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química Orgànica. Juliol 1998.

En el present treball ens plantegem sintetitzar nous CSAs tipus arilalquilamines, desenvolupar l'estudi estructural i estudiar per RMN la seva capacitat enantiodiferenciadora. Abordarem la síntesi de les següents molècules:

- 1- La 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **62** és el nostre primer objectiu.

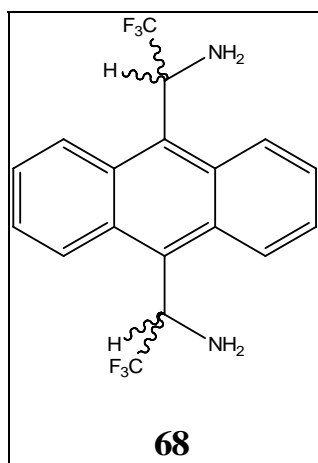


En coherència amb l'evolució de la investigació del nostre grup de recerca, conservem l'estructura antracènica, que és la que en general dona millors resultats quan es compara, per exemple, amb el fenil o el naftil. També mantenim el grup trifluorometil en la posició α de l'amina, que té el mateix volum que un grup metil però, al ser electroattractiu, provoca caràcter àcid a l'hidrògen en la posició α . Però encara ens aporta una altra avantatge. Tal com es mostra a la bibliografia, una manera molt usual de determinar l'enantiopuresa d'àcids, és mitjançant la formació de la sal de l'àcid amb una amina bàsica quiral.^{113,115} Amb aquest mètode es perd la comoditat de l'ús dels CSA amb els que la solvatació no implica una reacció. També presenten molts problemes de solubilitat en els dissolvents apolars més usuals. La presència del grup trifluorometil ens disminuirà la basicitat de l'amina, així que possiblement evitarem la formació d'aquestes sals.

Encara que no va ser l'objectiu d'obtenir un CSA, la síntesi d'aquesta substància ja està descrita a la literatura pel grup de recerca de Prakash i Olah.¹⁴¹

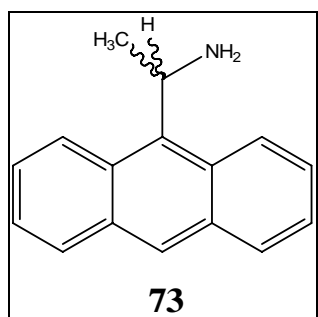
- 2- El segon CSA a desenvolupar serà el seu anàleg difuncional, l' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina (ABTA) **68**.

¹¹⁵ Bailey, D. J.; O'Hagan, D.; Tavasli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 149.



Tal com vam poder constatar amb la síntesi i estudi del CSA α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE) en el nostre grup de recerca, la difuncionalitat aporta un gran avenç, amb l'augment de complexació.¹¹⁶ Fins ara no hi ha cap referència de tesi en el nostre grup de recerca, encara que ja havia sigut objectiu d'estudi, sense resultats satisfactoris.^{114b,116b}

- 3- Per comparar els resultat de reconeixement quiral obtinguts amb els CSAs **62** i **68**, sintetitzarem la 1-(9-antril)etilamina **73**.

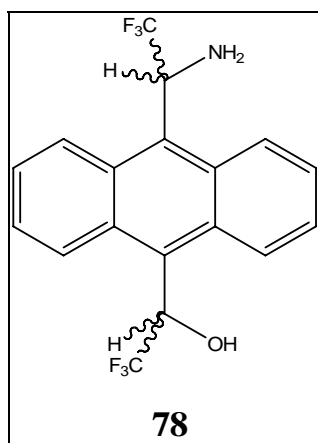


D'aquesta substància ja s'han publicat estudis de solvatació amb àcids carboxílics, amb els que l'associació es dona en forma de la sal, degut a la basicitat de l'amina **73**.¹¹³ La síntesi que es descriu de **73**, no és estereoselectiva^{113,117} pel que en el present treball la desenvoluparem.

- 4- Per últim, ens plantegem la síntesi de l' α -trifluorometil-9-[10-(2,2,2-trifluoroetanamina)]antracendimetanol (ABTEA) **78**.

¹¹⁶ (a) Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, Virgili. A.; Alvarez-Larena, A; Piniella, J. F. *J. Org. Chem* **2002**, 67, 753. (b) Pomares, M. *Estudi de nous agents de solvatació quiral: α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol i altres*. Director de Tesi: Albert Virgili. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química Orgànica. Febrer 2002.

¹¹⁷ Roje, M.; Sunjic, V. *Chirality* **2002**, 14, 625.



Amb aquest CSA funcionalment mixt, amb un grup amino i un grup hidroxil, es pretén obtenir una estructura que reconegui un ventall més ampli de substrats.

14 RUTES DE SÍNTESI PER ALS CSA TIPUS ANTRILALQUILAMINA

A la bibliografia es poden trobar una gran varietat de vies per a la síntesi de les amines que en aquest treball ens ocupa, les α -trifluorometilamines aromàtiques, de gran interès en el ram de la biologia i la farmacèutica.

La síntesi no estereoselectiva d' α -trifluorometilamines s'ha descrit per diferents vies, que es poden englobar amb: Reducció de l'oxima derivada de l' α -trifluorometilcetona^{118,119}; una aminació reductiva, en la que es redueix la imina derivada de l' α -trifluorometilcetona;¹²⁰ Síntesi d'una imina derivada de l' α -trifluorometilcetona i posterior transferència protònica [1,3], que implica una reducció-oxidació intramolecular.¹²¹

Tot i així, el pas més important en la síntesi d' α -trifluorometilamines ha sigut l'evolució cap a una gran diversitat de vies de síntesi asimètrica:

- 1- Reducció d'una imina, derivada de la cetona amb un auxiliar quiral.¹²²

Aquest procés (Esquema 14-1) engloba una primera etapa, que consisteix en la síntesi d'una imina derivada d'una amina quiral, normalment comercial. Seguidament es redueix amb l'agent reductor que aporta més bons resultats de diastereoselectivitat a l'amina secundària, i finalment una hidrogenolisi ens condueix a l'amina desitjada.

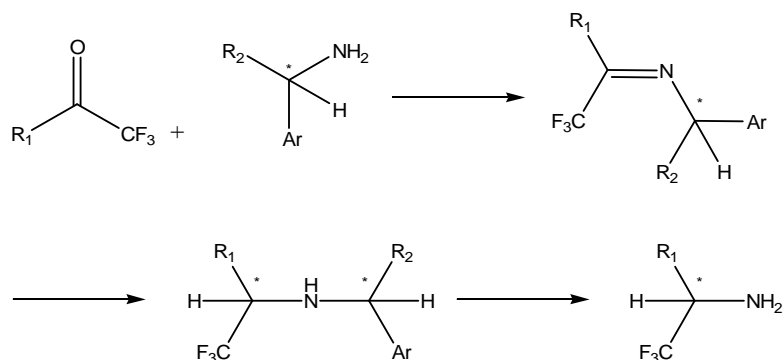
¹¹⁸ Watanabe, S.; Fujita, T.; Sakamoto, M.; Hamano, H.; Kitazume, T.; Yamazaki, T. *J. Fluorine Chem.* **1997**, 83, 15.

¹¹⁹ (a) Wang, Y.; Mosher, H. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 987. (b) Giardina, G. A. M. Et all. *J. Med. Chem.* **1999**, 42,1053.

¹²⁰ (a) Barney, C. L.; Huber, E. W.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5547. (b) Lowe, R. F. Et all. *J. Med. Chem.* **2005**, 48,1540. (c) Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 1037.

¹²¹ (a) Soloshonok, V. A.; Kirilenko, A. G.; Kukhar, V. P.; Resnati, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3119. (b) Ono, T.; Kukhar, V. P.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6563. (c) Finneman, J. I.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7134. (d) Soloshonok, V. A.; Berbasov, D. O. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1757.

¹²² Pirkle, W. H.; Hauske, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2436.



Esquema 14-1 Procés general de l'aminació reductiva

2- Reducció d'una imina o d'una oxima, amb un catalitzador quiral.¹²³

L'etapa crucial d'aquest procediment, allà a on es treballa en condicions enantioselectives, és la reducció de la imina o de l'oxima (Esquema 14-2). De forma general, la reducció es realitza amb hidrur de bor o amb catecolborà i en presència d'un catalitzador quiral, tipus oxazaborolidina. Aquest catalitzador ens indueix una reducció estereoselectiva per causes estèriques que es produeixen a l'estat de transició, a on també hi participa juntament amb la imina o l'oxima i el reductor (Figura 14-1).

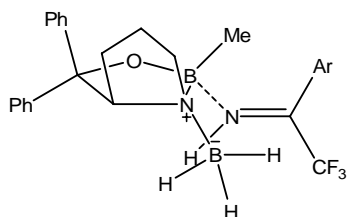
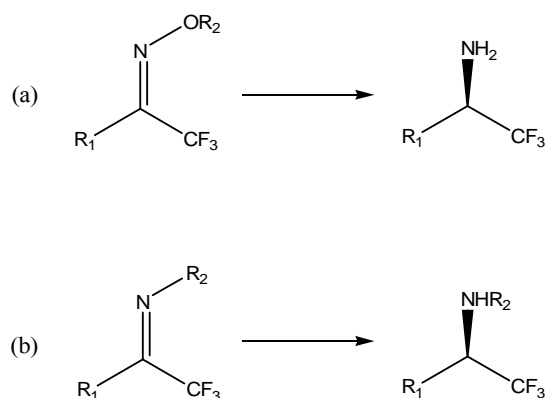


Figura 14-1 Intermedi de la reducció d'una imina.

L'evolució de la bibliografia creix en el sentit de sintetitzar nous catalitzadors, amb diferents substituents i, per tant, diferent volum, per estendre aquest model de reacció a més quantitat de substrats.

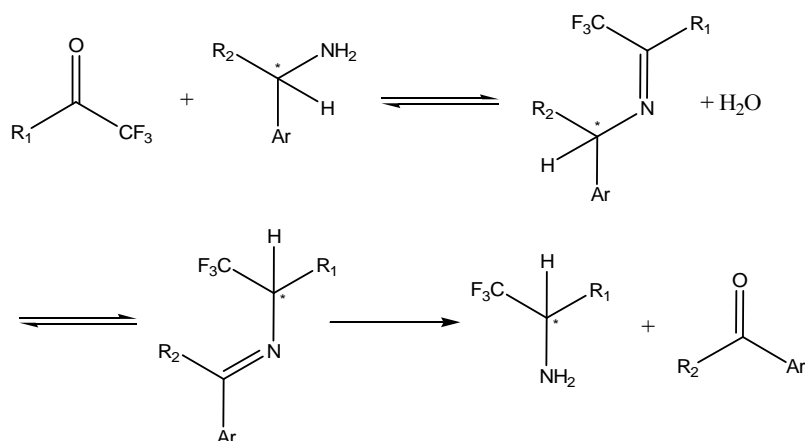
¹²³ (a) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2039. (b) Cho, B. T.; Chun, Y. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 3200. (c) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1475. (d) Gosselin, F.; O'Shea, P.; Roy, S.; Reamer, R. A.; Chen, C.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 355.



Esquema 14-2 Representació general de la obtenció d'una amina quiral per reducció (a) d'una oxima o (b) d'una imina.

3- Reducció d'una imina per transferència protònica [1,3].¹²⁴

Aquest mètode és més avantatjós que els anteriors perquè la reducció de la imina sintetitzada a la primera etapa, es realitza de forma intramolecular, mitjançant una transferència protònica [1,3]. Aquest procés, que mimetitzava la transaminació biològica, només necessita la presència d'una base forta (usualment DBU o TEA), per desplaçar un equilibri que és desfavorable al producte desitjat. El centre estereogènic inclòs a la imina mitjançant la condensació de la cetona amb una amina quiral, normalment comercial, es transfereix a la segona etapa, amb uns resultats, en un rang ampli de substrats, del voltant del 75 al 95% d'excés enantiomèric. Es postula que aquests resultats depenen dels efectes estèrics que es produeixen a l'estat de transició, un anió azaal·lil deslocalitzat (Figura 14-2).



Esquema 14-3 Representació general de les tres etapes de l'aminació reductiva tipus PSR enantioselectiva.

¹²⁴ (a) Soloshonok, V. A.; Ono, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3030. (b) Ohkura, H.; Berbasov, D. O.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1647.

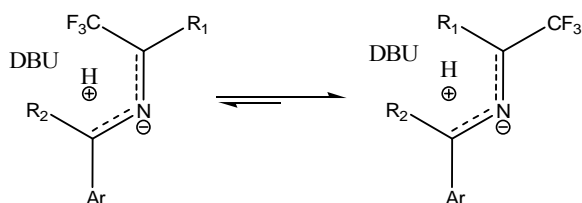


Figura 14-2 Representació dels intermedis postulats a la bibliografia.

4- Trifluorometilació reductiva d'una imina quiral.

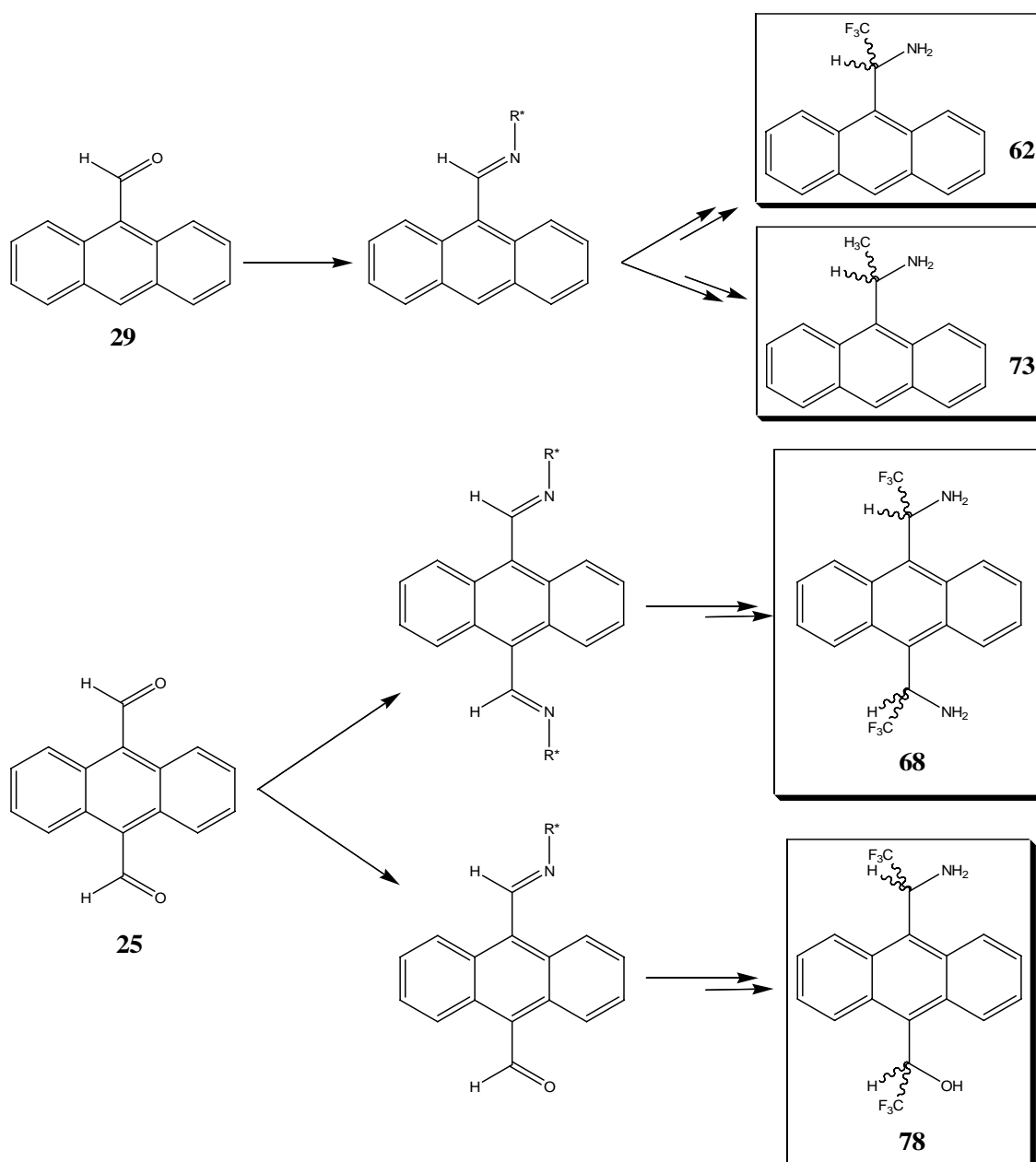
Una de les altres grans vies que s'empren per a la síntesi de substrats fluorocarbonats amb interessos biomèdics, és el procés de trifluorometilació. A la bibliografia es troba una extensa descripció d'aquest procés sobre carbonils, imines, amides, etc... i per cada un d'ells s'han estudiat i descrit els catalitzadors més adequats.

Tal com veurem en següents apartats, la síntesi enantioselectiva d' α -trifluorometilamines consisteix en una trifluorometilació reductiva sobre una imina quiral, en presència d'un catalitzador nucleòfil. A la bibliografia s'han publicat diversos treballs, amb els que es pot generalitzar que l'enantioselectivitat d'aquesta reacció és de bona a excel.lent.

Ja que és el mètode aplicat en el present capítol de la tesi, es dedicaran els següents apartats a desenvolupar més extensament el tema.

15 SÍNTESI ASSIMÈTRICA D' α -TRIFLUOROMETILANTRILAMINES

Amb l'objectiu de sintetitzar els CSAs **62**, **68**, **73** i **78**, plantegem, com a mètode general, la síntesi enantioselectiva de les amines per addició reductiva d'una imina quiral.



Esquema 15-1 Representació esquemàtica de les rutes sintètiques proposades pels quatre CSAs que es volen obtenir.

Tal com es mostra a l'Esquema 15-1, la primera etapa per la obtenció dels quatre CSAs, consistirà en sintetitzar la imina quiral a partir dels aldehids **29** o **25**, sobre la

qual es podrà realitzar la trifluorometilació enantioselectiva per obtenir, després de la hidròlisi de l'auxiliar quiral, els CSAs **62** i **68**.

Per obtenir el CSA **73**, sobre la imina farem una alquilació enantioselectiva. La hidròlisi de l'auxiliar quiral en permetria obtenir el producte desitjat.

En quan a la ruta de la obtenció de **78**, recorrerem a les reaccions estudiades en la síntesi de l'ABTE **17** (apartat 10.2). De les reaccions de trifluorometilació desenvolupades llavors, deduïm que la trifluorometilació sobre la imina també actuarà sobre el centre aldehídic, però de forma no estereoselectiva. Després d'aquesta etapa proposem oxidar el centre hidroxílic a cetona per prosseguir amb una reducció enantioselectiva igual a la que es va desenvolupar per la síntesi estereoselectiva de l'ABTE **17** (apartat 11).

15.1 CONDENSACIÓ AMB UN AUXILIAR QUIRAL, LA 2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (PRIMERA ETAPA)

La primera etapa del procés consisteix en una elaboració del substrat de partida per tal de propiciar una subsegüent addició nucleòfila.

Un dels mètodes més atractius per aconseguir amines quirals, és l'addició asimètrica sobre imines però, al ser unes estructures poc electròfiles, apareixen moltes limitacions com la competència de reaccions com l'enolització o la reducció, a part de la degradació per hidròlisi, la oligomerització o la baixa diastereoselectivitat degut a l'equilibri *sin/anti*.

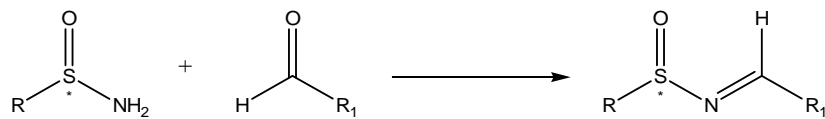
La síntesi de N-sulfinil imines com a intermedi per a la síntesi d'amines quirals és un mètode molt versàtil. Aquest derivat, aporta al doble enllaç C=N, una gran electrofilia, activant-lo de cara a l'atac nucleofílic, i actua com a grup quiral director.

Amb els anys, s'han anat dissenyant una gran diversitat d'aquests N-substituents, per anar millorant en requeriments com són una síntesi assequible, una aportació d'estabilitat a la imina, una accentuada activació per l'atac nucleofílic, un alt efecte estereoselectiu, i amb facilitat de ser eliminat a condicions suaus.

De forma general, la síntesi de les N-sulfinil imines s'ha optimitzat al procés de condensació d'un aldehid amb una sulfinamida quiral (Esquema 15-2).¹²⁵ És un mètode molt avantatjós perquè el substrat de partida és fàcilment assequible. A part, no es

¹²⁵ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szweczyk, J. M.; Reddy, V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2555.

requereix la fluorinació inicial, en el cas de ser les α -fluoroamines, les substàncies d'interès.



Esquema 15-2 Representació general de la condensació d'una sulfinàmida amb un al·lèhid.

En quant a les sulfinàmides quirals, a la bibliografia s'ha exposat la síntesi i aplicacions de diverses estructures,¹²⁶ sobretot de la pionera síntesi de la *p*-toluensulfinàmida **57** (Figura 15-1), realitzada per Davis.¹²⁵ Estudis posteriors exhibeixen rendiments alts de condensació amb un gran nombre d'al·lèhids,¹²⁷ i assaigs de la subsegüent reacció d'addició nucleòfila revelen bona diastereoselectivitat¹²⁸ i bons rendiments, mentre que tampoc es produeix enolització competitiva, ni hidròlisi. Durant la seva eliminació, a través d'una hidròlisi suau, no s'hi observa, tampoc, epimerització del centre quiral.

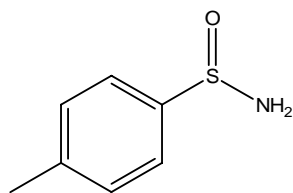


Figura 15-1 *p*-toluensulfinàmida **57**.

Els immediats progressos es reflexen en la presentació d'una nova sulfinàmida, la 2-metil-2-propansulfinàmida **58**, publicada per Ellman¹²⁹ i que de seguida s'estén el seu ús a diversos rams com en la síntesi de substrats de gran interès farmacològic o biològic, com són els α - i β -aminoàcids,¹³⁰ β -aminoalcohols,¹³¹ o altres,¹³² síntesi de lligands quirals¹³³ o de resines quirals.¹³⁴

¹²⁶ (a) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Pflum, D.; Grover, P.; Wald, S. A.; Senannayake, C. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4025. (b) Kawecky, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2827.

¹²⁷ (a) Xu, W.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4741. (b) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403.

¹²⁸ (a) Moreau, P.; Essiz, M.; Mérour, J. Y.; Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 591. (b) Wipf, P.; Nunes, R. L.; Ribe, S. *Helvetica Chimica Acta* **2002**, 85, 3478.

¹²⁹ Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913.

¹³⁰ (a) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 12. (b) Davis, F. A.; McCoull, W. J. *Org. Chem.* **1999**, 64, 3396. (c) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8276.

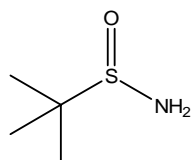
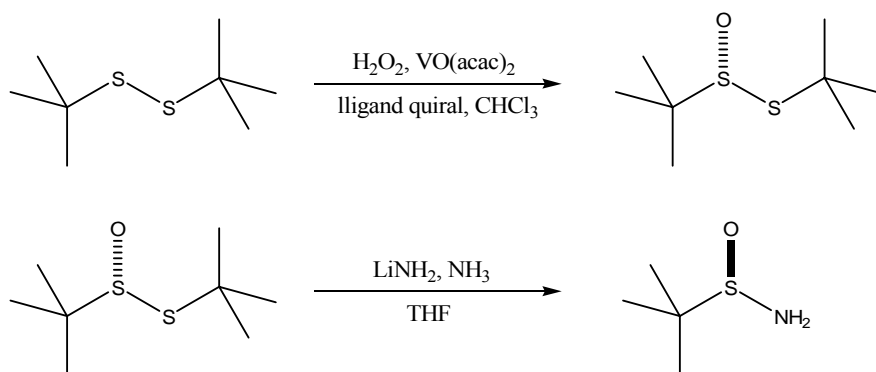


Figura 15-2 2-Metil-2-propansulfonamida **58**.

Les diferències més importants respecte l'anterior són la seva senzilla i econòmica síntesi, aplicable a gran escala i amb l'obtenció del producte de forma enantiopura i en un 75% de rendiment.



Esquema 15-3 Representació de les dues etapes de síntesi de la 2-metil-2-propansulfonamida.

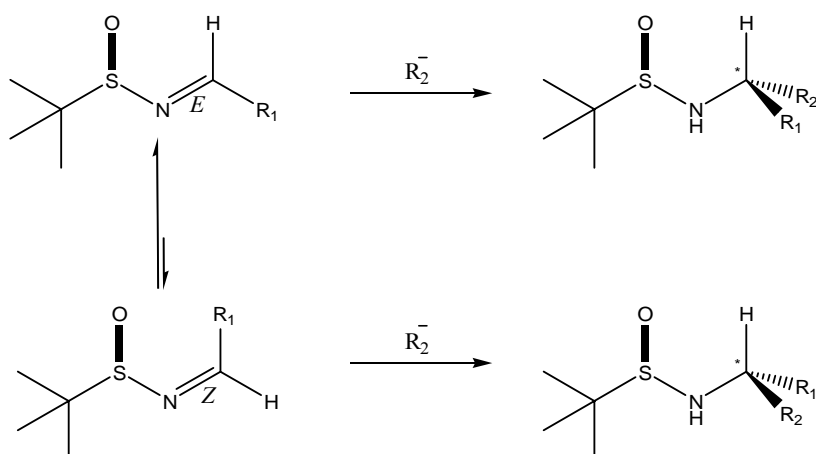
També és superior perquè aporta una major diastereoselectivitat facial i més electrofilia a la imina. Les 2-metil-2-propansulfinil aldimines (imines derivades d'aldehids) mostren una llarga estabilitat enfront de la hidròlisi, permetent la seva aplicació, inclòs, com a grup protector.¹³⁰ Aquestes imines s'observen, degut als efectes estèrics, exclusivament en l'isòmer E, impedit una disminució de la diastereoselectivitat facial per l'equilibri E/Z.

¹³¹ (a) Barrow, J. C.; Ngo, P. L.; Pellicore, J. M.; Selnick, H. G.; Nanternet, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2051. (b) Evans, J. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9948. (c) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11276.

¹³² (a) Pflum, D. A.; Krishnamurthy, D.; Han, Z.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 923. (b) Jung, P. M. J.; Beaudegnies, R.; Mesmaeker, A.; Wendeborn, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 293. (c) Zhong, Y.; Izumi, K.; Xu, M.; Lin, G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 25, 4747.

¹³³ Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1539.

¹³⁴ Dragoli, D. R.; Burdett, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10127.



Esquema 15-4 Representació general de l'addició d'un nucleòfil sobre cada un dels isòmers del doble enllaç C-N.

La condensació de la 2-metil-2-propansulfonamida **58** amb aldehyds s'estén a un nombre més gran de substrats i els mètodes de síntesi són variats, econòmics, de senzillesa sintètica i aporten bons rendiments.¹³⁵ Un dels tres mètodes més importants i generals consisteix en condensar en presència de MgSO₄ com a agent dessecant i PPTS (p-toluensulfonat de piridini) com a catalitzador àcid. L'inconvenient d'aquest mètode, però, és que es necessiten varis equivalents d'aldehyd. Un segon mètode utilitza CuSO₄ com a agent dessecant i àcid de Lewis per a la condensació. I el mètode més general és aquell que utilitza Ti(OEt)₄ com a agent dessecant i àcid de Lewis.¹³⁶ Aquest mètode és més ampli ja que funciona en condensacions que no s'havien pogut realitzar amb els dos primers mètodes, a més de poder fer condensacions de la sulfonamida amb cetones. Sintèticament també ens aporta les avantatges de que les sals de titani són barates i que els residus s'extreuen fàcilment, ja que precipiten els òxids de titani amb l'addició d'aigua.

15.2 TRIFLUOROMETILACIÓ DE LA IMINA (SEGONA ETAPA)

L'addició d'un grup fluorinat com el trifluorometil és de gran interès mèdic per les propietats que s'ha demostrat, modifica, a potencials fàrmacs.

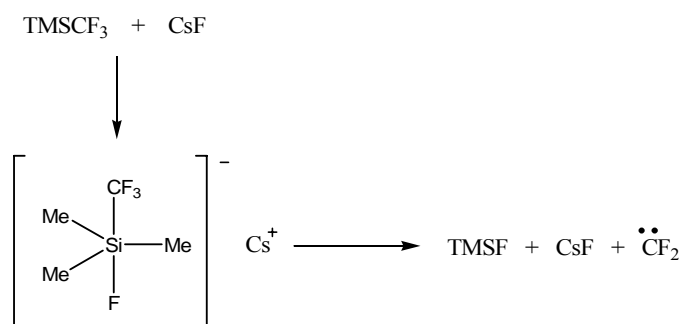
Els estudis de trifluorometilació sobre substrats carbonílics són extensos. L'exploració d'aquesta reacció sobre imines, però, és escassa degut a la naturalesa poc

¹³⁵ Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278.

¹³⁶ Mukade, T.; Gragoli, D. R.; Ellman, J. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 590.

electròfila d'aquest grup.¹³⁷ Els primers passos es van fer per Blazejewski, qui va poder observar rendiments moderats de trifluorometilació sobre imines en presència de TMS-imidazola.¹³⁸ L'avenç en el tema es dirigí a la síntesi d'imines activades, com varen ser les nitrones,¹³⁹ o les sulfonaldimides,¹⁴⁰ aquestes últimes provades com a impulsors d'amines α -trifluorometilades per Prakash i investigadors, els principals promotors d'aquest tipus de reaccions. Perquè van impulsar el desenvolupament de la síntesi estereoselectiva, amb la trifluorometilació de sulfinilimines, concretament les 2-metil-2-propansulfinimines.¹⁴¹

La síntesi diastereoselectiva de sulfinamides α -trifluorometilades a partir de la 2-metil-2-propansulfinimines s'ha provat amb un rang molt ampli de substrats.¹⁴² De forma generalitzada, s'utilitza TMSCF₃ **26** (reactiu de Ruppert) com a precursor del grup entrant i sempre es necessiten quantitats estequiomètriques d'un iniciador per la generació de l'ió trifluorometil. Encara que en el cas de les nitrones o en molts substrats carbonílics s'ha utilitzat ^tBuOK, és més usual, en el cas de les imines, fer servir una font de fluorur. Tradicionalment es van fer servir fluorurs de metalls alcalins, com per exemple el CsF. Aquest iniciador aportà uns rendiments del 50-65% i diastereoselectivitat moderada, mentre que, degut a la poca estabilitat de l'intermedi format amb TMSCF₃, degradava el reactiu (Esquema 15-5).



Esquema 15-5 Degradació del reactiu de Ruppert en presència de CsF.

¹³⁷ (a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 123. (b) Ma, J.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119.

¹³⁸ Blazejewski, J-C.; Anselmo, E.; Wilmshurst, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40,5475.

¹³⁹ Nelson, D. W.; Easley, R. A.; Pintea, B. N. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 25.

¹⁴⁰ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Synlett* **2001**, 1, 77.

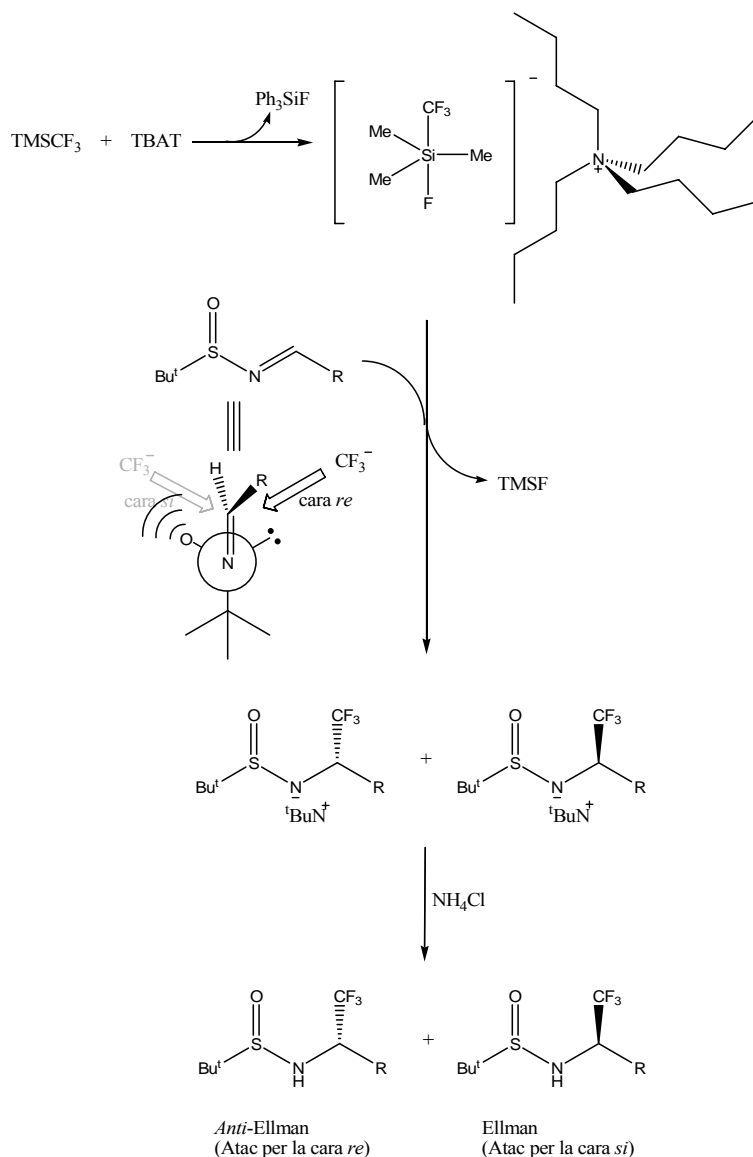
¹⁴¹ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589.

¹⁴² (a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6538. (b) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2847.

Aquest tipus de substàncies es van veure desplaçades ràpidament per l'ús de fluorurs de tetralquilamoni, els quals ens aporten les avantatges de que són solubles en dissolvents orgànics polars, i que són més nucleòfils, encara que també augmenta la seva basicitat. Els primers assaigs de trifluorometilació de 2-metil-2-propansulfinimines es van fer amb TBAF (fluorur de tetrabutilamoni) però, degut a la seva naturalesa higroscòpica també degradava el reactiu. Però el nou derivat TBAT ((trifenilsilil)difluorosilicat de tetrabutilamoni),¹⁴³ no higroscòpic, comportà rendiments d'entre el 85 i el 95%, i diastereoselectivitats excel·lents, més grans del 95%. També està molt estès l'ús del menys voluminós fluorur de tetrameilamini (TMAF) en reaccions amb impediments estèrics.¹⁴⁴ Aquesta varietat de condicions fa que sigui una reacció generalment aplicable a trifluorometilacions d'imines aromàtiques, heterocícliques i alifàtiques.¹⁴²

¹⁴³ Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5166.

¹⁴⁴ Yagupolskii, Y.; Kirij, N. V.; Shevchenko, A. V.; Tyrra, W.; Naumann, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3029.

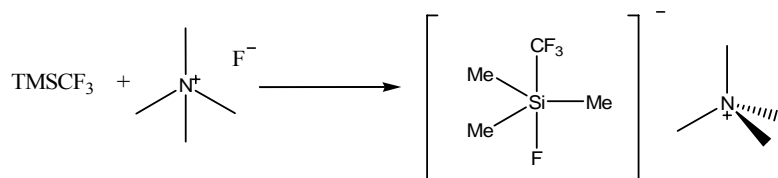


Esquema 15-6 Mecanisme general de la trifluorometilació diastereoselectiva d'una sulfinimina, amb TBAT.

En concordança amb el mecanisme proposat, es constata com la trifluorometilació depèn tant de l'electrofilia de la imina, com també dels impediments estèrics del nucleòfil. Per això cal comprendre el procés. Tal com es mostra a l'Esquema 15-6, a on s'exemplifica en el cas del TBAT com iniciador de la reacció, en una primera etapa, el substrat inicial i l'iniciador reaccionen de forma estequiomètrica per formar un complex pentacoordinat estable. Aquest complex és el que aporta l'ió trifluorometil sobre la imina quiral, i en aquest moment es determinarà el rendiment segons els volums i la nucleofilia/electrofilia tan de la sulfinimina com del complex. La diastereoselectivitat es determinarà segons la selectivitat de l'atac sobre el doble enllaç C=N. Segons el model de l'estat de transició obert de Cram-Davis,^{130b} es visualitza

fàcilment com el grup trifluorometil pot atacar per la cara *re* o *si* del doble enllaç, la qual cosa dependrà dels impediments estèrics. A l'exemple, la cara *re* és la menys impedida i ens porta al diastereòmer de la sulfinamida α -trifluorometilada *Anti*-Ellman.

De forma paral·lela, si la reacció s'iniciés amb TMAF, el complex format seria menys voluminós, tal com es pot veure a l'Esquema 15-7.



Esquema 15-7 Reacció d'iniciació, a on el reactiu TMSCF₃ reacciona amb l'iniciador nucleòfil TMAF.

15.3 ALQUILACIÓ DE LA IMINA (SEGONA ETAPA)¹⁴⁵

Diversos treballs d'alquilació i arilació sobre α -arilimines quirals desenvolupats, han estudiat els efectes dels diferents factors de síntesi per optimitzar l'enantioselectivitat de la reacció. L'ús de toluensulfinil imines (derivat de Davis) per addicionar BnMgBr ha aportat diastereoselectivitats modestes, i l'addició de MeMgBr es produeix sobre el sulfur.^{128a} En canvi, sobre les *tert*-butansulfinil imines, les addicions de BnMgBr o de MeMgBr procedeixen amb rendiments i diastereoselectivitats altes.^{136,129}

El mecanisme que determina l'estereoselectivitat de la reacció s'ha explicat amb dos models de l'estat de transició (Figura 15-3).¹⁴⁶ En el cas d'addicionar MeMgBr es postula el model d'Ellman, un estat de transició en el que es forma un anell de sis membres en posició de cadira. Amb el doble enllaç de la imina exclusivament en l'isòmer *E*, el grup *tert*-butil ocupa la posició menys impedida i amb aquesta conformació l'atac del metil es dona pel costat de l'oxigen del grup sulfinil, amb qui el Mg coordinarà.

En canvi, aquest model no s'adiu amb els resultats d'estereoselectivitat que es mostren a la bibliografia per l'addició de MeLi, amb el que s'obté l'estereoisòmer provenint de l'atac de la cara no predita pel model d'Ellman. En aquest cas, s'explica

¹⁴⁵ Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, 8883.

¹⁴⁶ Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 303.

amb el model de Cram-Davis, en el que sobre la conformació més estable de la imina, es produirà l'alquilació per un costat o per un altre en funció de l'impediment estèric.

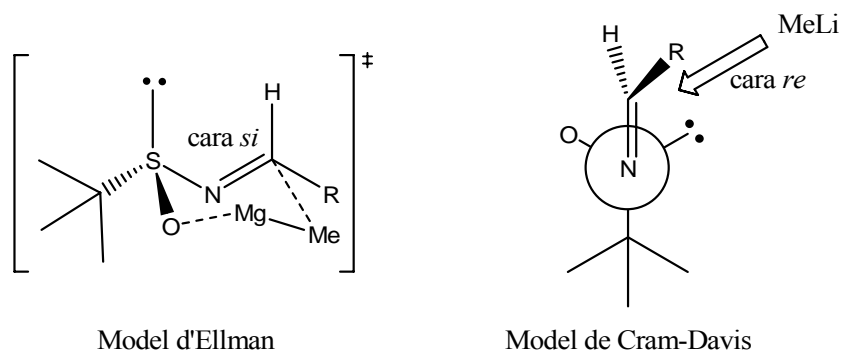
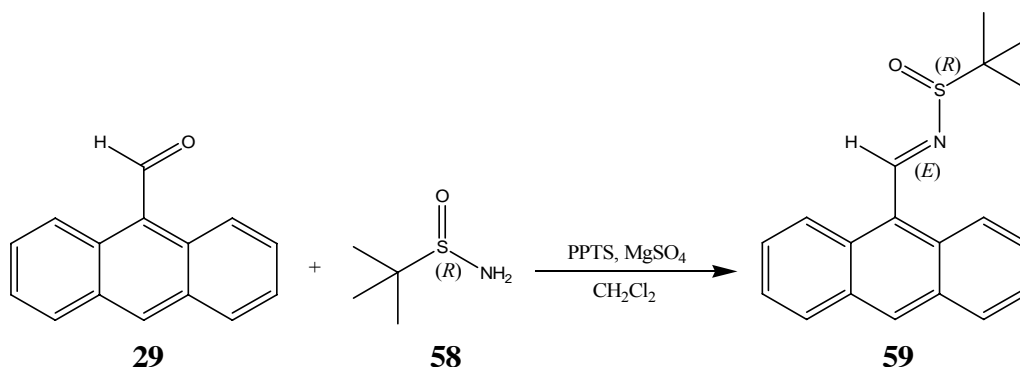


Figura 15-3 Models mecànics que expliquen l'estereoquímica de l'addició de MeMgBr (model d'Ellman) i l'addició de MeLi (model de Cram-Davis).

16 SÍNTESI DE LA 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 62¹⁴¹

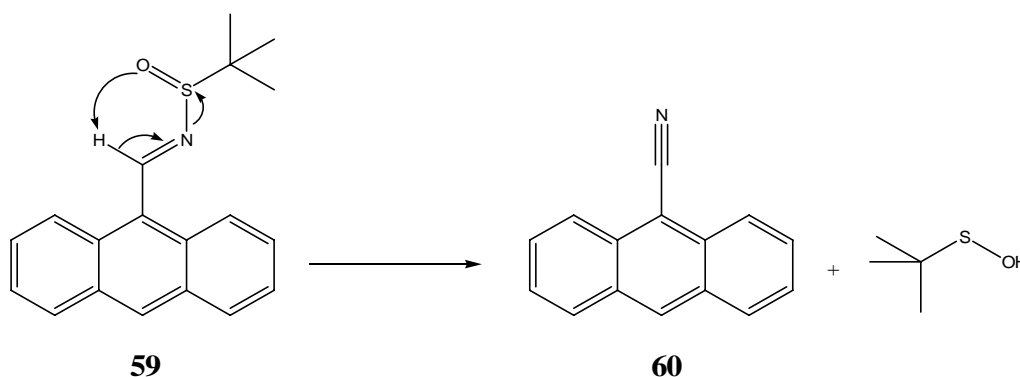
16.1 SÍNTESI DE N-(9-ANTRILMETILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 59

16.1.1 Condensació amb MgSO₄

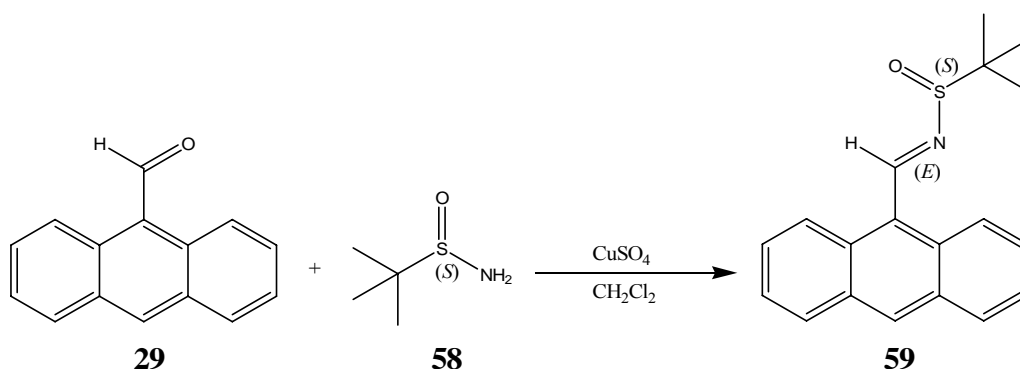


El primer mètode que es va aplicar per a l'intent de condensació de 9-antraldehid **59** (3 eq.) amb 2-metil-2-propansulfinamida **58** (1 eq.) es realitzà amb MgSO₄ (5 eq.) i PPTS (0,05 eq.), en el si de CH₂Cl₂ anhidre, tot seguint descripcions similars del procediment a la bibliografia.^{129,135}

Malauradament, el rendiment va ser en tots els assaigs, del voltant del 15%, encara que la resta de matèria es recuperava com a producte de partida. Amb més temps de reacció tampoc no s'observava més evolució i un augment de temperatura només provocava la degradació del producte, segons la reacció que es mostra a l'Esquema 16-1.¹³⁶

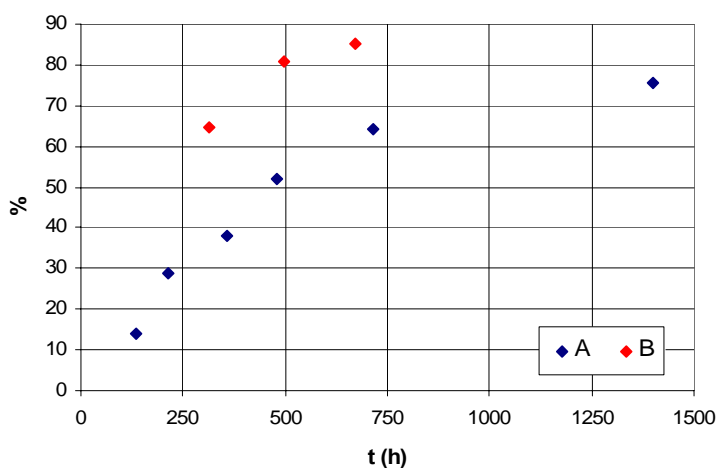


Esquema 16-1 Reacció de degradació tèrmica de **59**.

16.1.2 Condensació amb CuSO₄

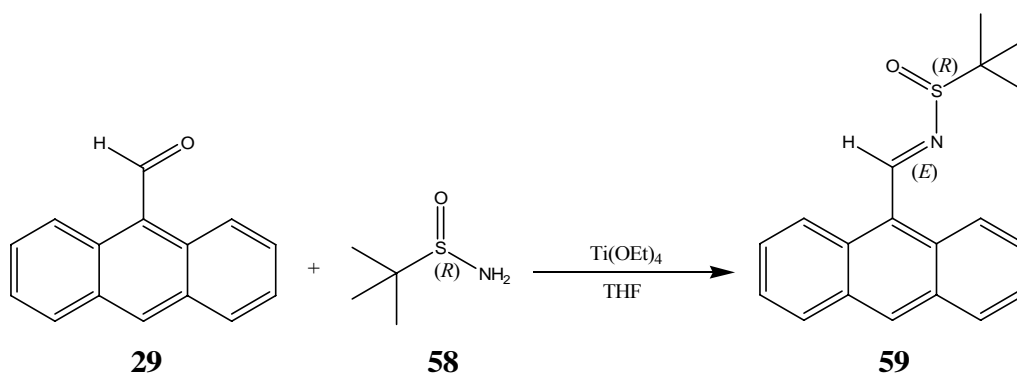
Aquest mètode, seguint el que descriu en casos similars la bibliografia,¹³⁵ es fa amb 1 eq. de 2-metil-2-propansulfonada per cada 1.1 eq. de 9-antraldehid, per tant, el consum de reactiu és menor que l'anterior via de síntesi. S'afegeixen 2.2 eq. de CuSO₄, tot en CH₂Cl₂ anhidre. En aquestes condicions, a temperatura ambient, es va poder observar per cromatografia de gasos una formació de **59** en un 75%, al cap de 60 dies (Serie A, Gràfica 16-1).

Per accelerar la reacció no es va poder recórrer a un augment de temperatura, ja que, tal com es va observar al primer mètode, el reactiu degradaria a antracèn-9-carbonitril 15 (veure Esquema 16-1). Si que es va poder reduir el temps de reacció, duplicant la concentració de la mescla de reacció. En aquestes condicions, es va arribar a un 85% de rendiment en 34 dies segons la cromatografia de gasos (Serie B, Gràfica 16-1) i un 79% de producte aïllat (també es va recuperar un 10% de producte de partida)



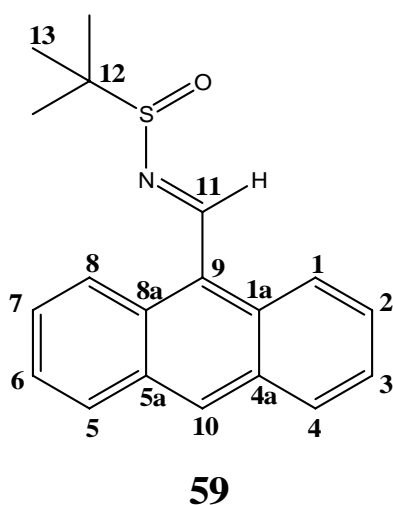
Gràfica 16-1 Evolució de la reacció (en %), observat per cromatografia de gasos.

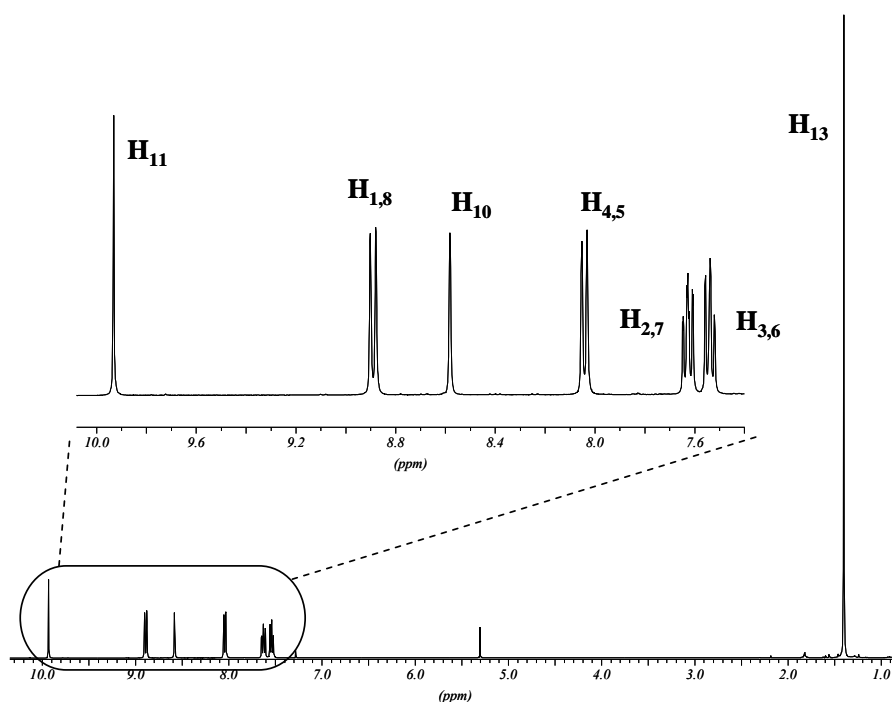
16.1.3 Condensació amb $\text{Ti}(\text{OEt})_4$



En aquesta reacció, es van mesclar la 2-metil-2-propansulfonamida (1 eq.) amb 9-antraldehid **29** (1.1 eq.) i $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (4 eq.) en THF, segons el procediment descrit a la bibliografia en casos similars.^{142a} Amb 25 hores de reacció, els rendiments de **59** van ser d'aproximadament un 65% (i amb la recuperació d'aproximadament un 30% de producte de partida **19**).

16.2 ESTUDI ESTRUCTURAL DE **59**



16.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de **59**

Espectre 16-1 Espectre de protó de **59** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

S'assignen els senyals dels protons de **59** en conjunció amb la informació que s'extreu de les taules (prenent com a referència l'antraldehid) i de l'elucidació descrita a la bibliografia, de N-(benzilmètilen)-2-metil-2-propansulfinamida¹³⁵ i de N-(naftilmètilen)-2-metil-2-propansulfinamida.¹⁴⁷

L'espectre ens mostra un eix de simetria que passa a través del C_9 i C_{10} , gràcies a la ràpida rotació de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$. Els dos protons equivalents $\text{H}_{1,8}$ es poden assignar al doblet més desapantellat, mentre que l'altre doblet correspon als $\text{H}_{4,5}$. Per assignar els $\text{H}_{2,7}$ i $\text{H}_{3,6}$ es fa amb l'ajuda de l'experiment COSY (a l'apartat A3.5 de l'Annex, espectre A3-8).

Protó	H_{11}	$\text{H}_{1,8}$	H_{10}	$\text{H}_{4,5}$	$\text{H}_{2,7}$	$\text{H}_{3,6}$	H_{13}
δ (ppm)	9.93	8.89	8.58	8.04	7.63	7.54	1.40
Multiplicitat	s	d	s	d	m	m	s

Taula 16-1 Desplaçaments químics assignats als protons de **59**.

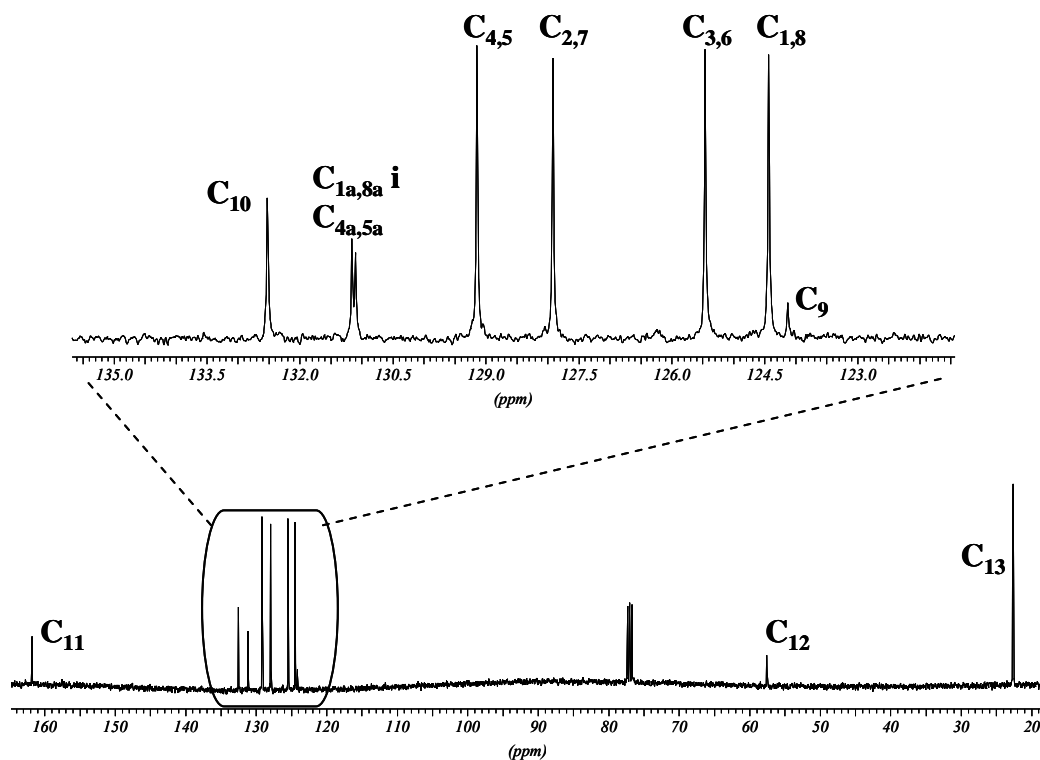
J (Hz)	H_1	H_2	H_3	H_4
H_1	-	8.9	0.7	-

¹⁴⁷ Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 303.

H ₂	8.9	-	6.5	1.1
H ₃	0.7	6.5	-	8.6
H ₄	-	1.1	8.6	-

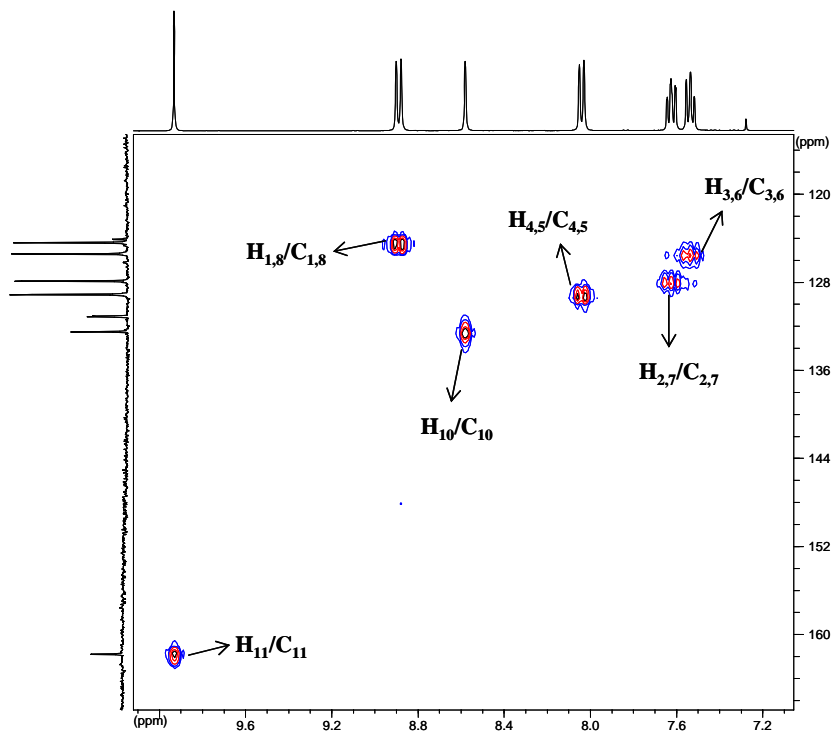
Taula 16-2 Valors dels acoblaments H-H en la molècula 59.

16.2.2 Assignació de l'espectre de ¹³C-RMN de 59



Espectre 16-2 Espectre de ¹³C-RMN de 59 (100 MHz, CDCl₃, 298 K).

Els senyals de carboni també es contrasten amb la mateixa informació utilitzada per elucidar els protons. En el cas dels carbonis terciaris, es poden assignar amb l'experiment de dues dimensions HMQC que es mostra a l'Espectre 16-3.



Espectre 16-3 Ampliació de l'espectre HMQC de **59** (CDCl₃, 298 K).

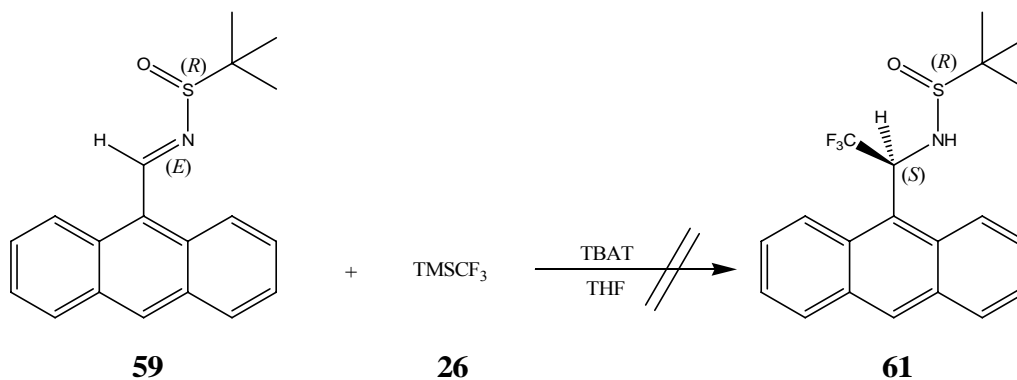
Carboni	C ₁₁	C ₁₀	C _{1a,8a} i C _{4a,5a}	C _{4,5}
δ (ppm)	161.8	132.5	131.1-131.2	129.1

C _{2,7}	C _{3,6}	C _{1,8}	C ₉	C ₁₂	C ₁₃
127.9	125.5	124.4	124.1	57.5	22.6

Taula 16-3 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **59**.

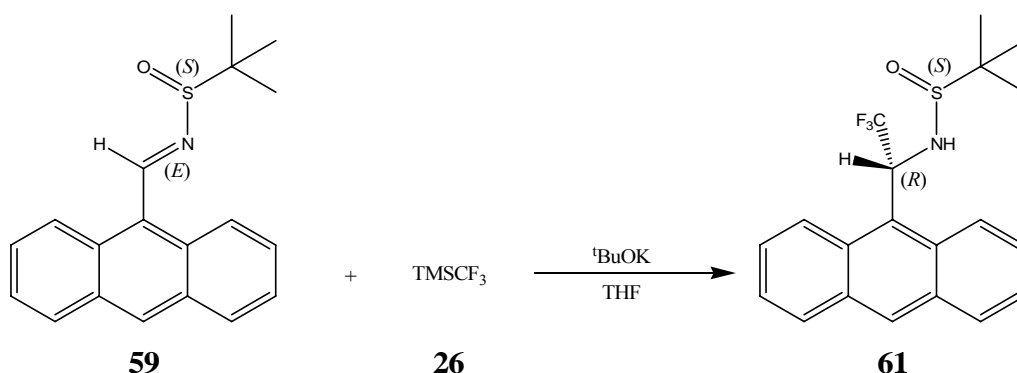
16.3 SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA **61**

16.3.1 Trifluorometilació amb TBAT



El primer mecanisme de reacció que es va provar, va ser el que va descriure Prakash a la bibliografia.¹⁴¹ A les condicions descrites, en les que els reactiu **59** (1 eq.) es mescla amb TBAT (1.1 eq.) i TMSCF₃ (1.2 eq.) en THF, a -55°C durant aproximadament 1 hora, no es va observar evolució. Ni l'augment d'equivalents ni una prolongació del temps van servir per obtenir cap resultat. En tots els casos es recuperava el producte de partida **59**.

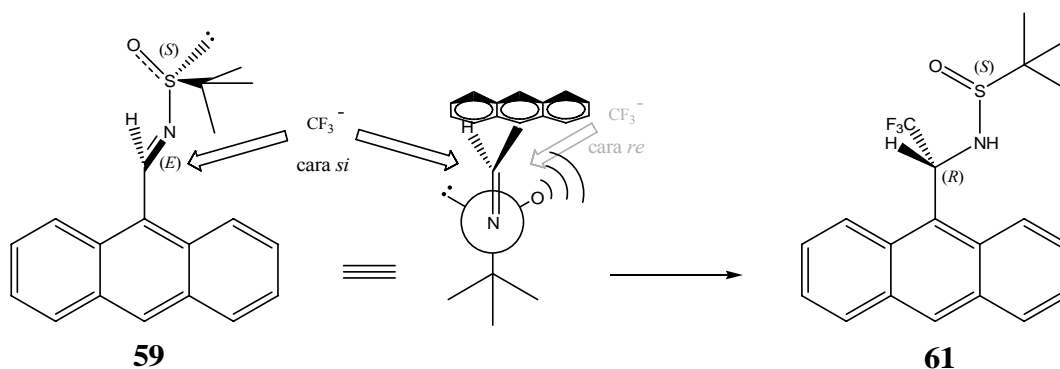
16.3.2 Trifluorometilació amb ^tBuOK



En el segon mètode de trifluorometilació es va canviar l'iniciador. Seguint descripcions similars que es troben a la bibliografia,¹³⁹ es va mesclar **59** (1 eq.) amb ^tBuOK (2.2 eq.) i TMSCF₃ (2.2 eq.) en THF. L'evolució màxima es dona al cap de 5 hores de reacció a -78°C i s'aproxima al 45% de rendiment de **61**. Es formen moltes impureses, degut, segurament, al medi excessivament bàsic que genera el ^tBuOK.

16.3.3 Determinació de la puresa diastereomèrica

Les proves de determinació de la puresa enantiomèrica que es van fer sobre el producte hidrolitzat, l'amina **62** (veure apartat 16.5.1), ens verifiquen que el procés de trifluorometilació és diastereoselectiu al 100%, obtenint el centre estereogènic *R* del nou C₁₁ quiral de **61**, en el cas d'utilitzar l'enantiòmer *S* de **59**. Aquests resultats s'adiuen amb el que es prediu del model de Cram i es mostra aquest cas a l'Esquema 16-2, on veiem com la cara si del doble enllaç C=N està menys impedida, i, per tant, l'atac és per aquest costat.



Esquema 16-2 Representació de l'atac favorable del grup trifluorometil sobre (S) -**59**.

Igualment, de l'enantiòmer (S) -**59** s'obté únicament el diastereòmer amb el centre estereogènic S de C_{11} .

Per tenir una referència en la mesura de la puresa diastereomèrica directament desde **61**, es determina el poder rotatori de cada un dels enantiòmers purs que s'obtenen. S'utilitzen les condicions que es mostren a la Taula 16-4.

Concentració	Dissolvent	Long. cubeta
3 g/ml	MeOH	0.05 dm

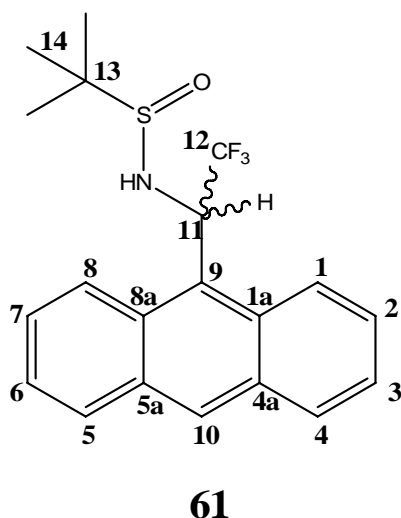
Taula 16-4 Condiicions de determinació del poder rotatori.

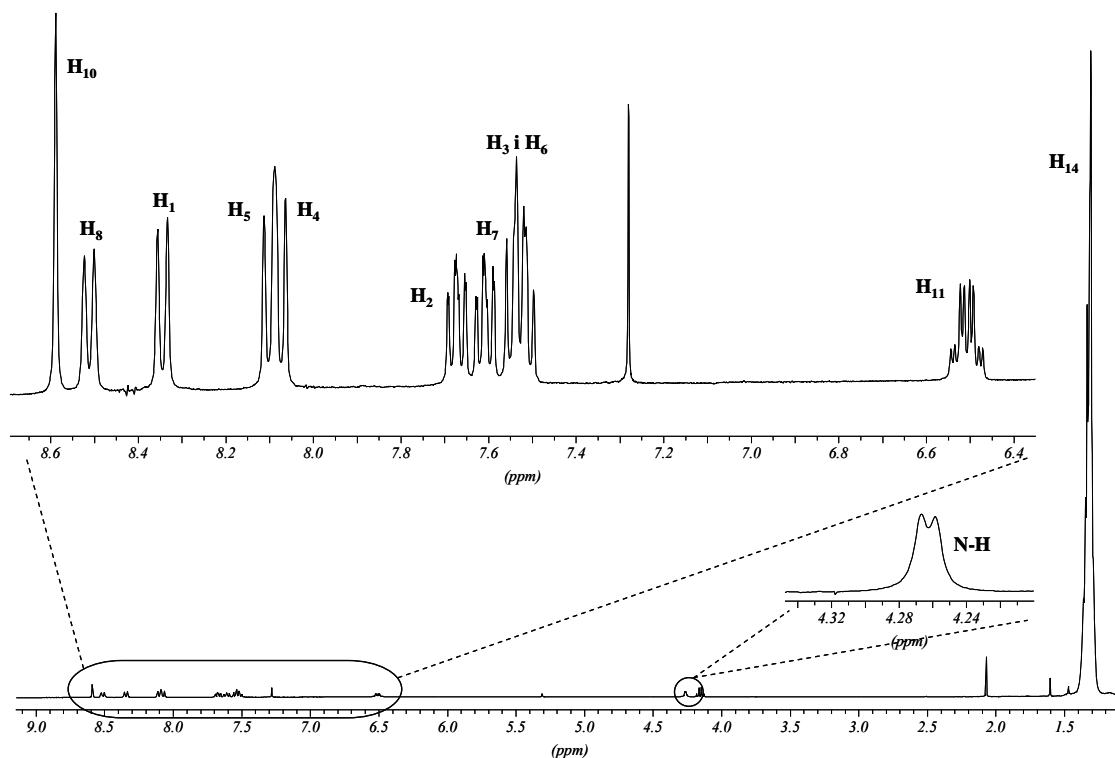
I s'obtenen els següents resultats:

$[S(S)]$ - N -[($1R$)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metil-2-propansulfinamida (R_S -**61**): $[\alpha]_{254}^{25} = +61.0^\circ$

$[S(R)]$ - N -[($1S$)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metil-2-propansulfinamida (S_R -**61**): $[\alpha]_{254}^{25} = -59.3^\circ$

16.4 ESTUDI ESTRUCTURAL DE **61**



16.4.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de **61**

Espectre 16-4 Espectre de protó de **61** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

L'espectre de protó d'un dels enantiòmers purs sintetitzats, mostra, a diferència de la molècula **59**, tots els protons aromàtics diferents. Aquesta asimetria es deu a l'existència d'una conformació preferent, més ben dit, d'un rotàmer preferent, en el que els substituents de C_{11} es col·loquen amb cert angle respecte l'antracè. Pels antecedents del nostre grup de treball, es coneix que la orientació ve determinada pel gran volum del grup CF_3 , que es posarà perpendicular al pla de l'anell. Així, el conformer corresponent a, per exemple, l'enantiòmer $[\text{S}(\text{S}),1\text{R}]$ i amb una vista lateral, és el que mostra a la Figura 16-1.

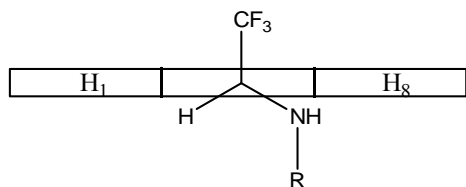
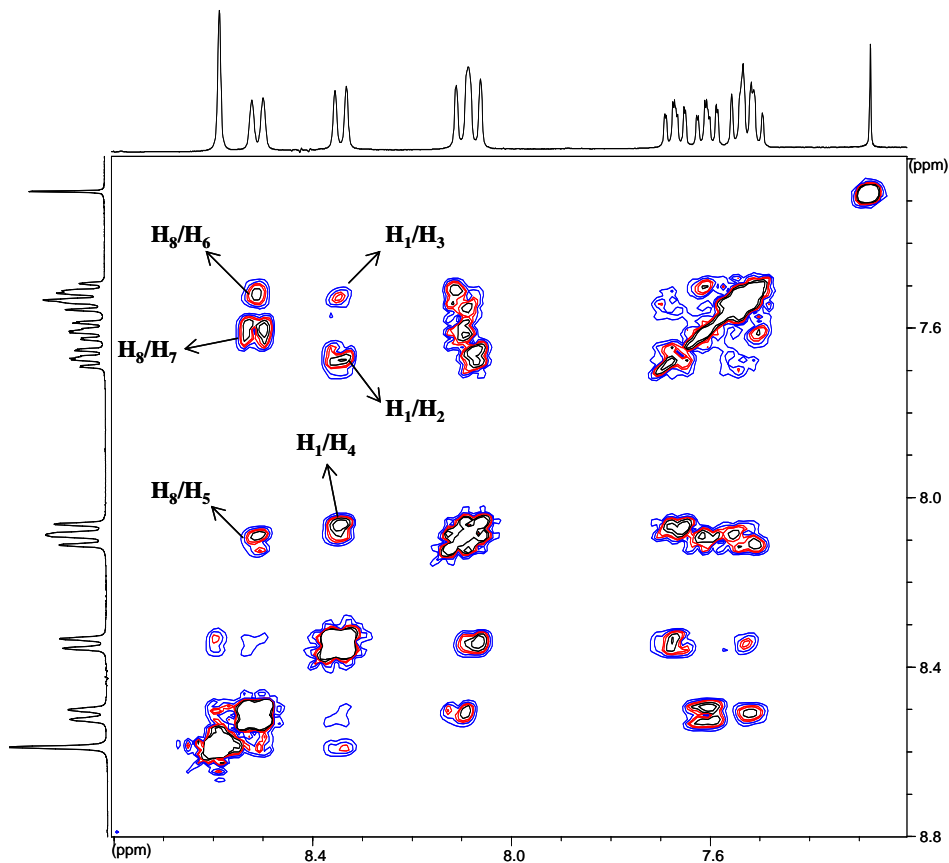


Figura 16-1 Conformació de **61**.

A més a més aquesta conformació té una barrera de rotació lenta en relació a la velocitat de la detecció de la senyal per RMN, i és per això que s'observen, a temperatura ambient, els senyals dels protons dels dos sistemes d'spin acoblats (el sistema H_1 - H_4 i H_5 - H_8) ben diferents.

Dels dos sistemes d'spin acoblats, es pot assignar com el protó més desacoblat, el doblet de 8.51 ppm al H₈, que es veu afectat el seu desplaçament químic per la proximitat espacial del grup NHR. El doblet de 8.34 ppm correspon, llavors, al H₁. Seguidament l'experiment TOCSY, que ens correlaciona tots el protons acoblats escalarment de forma directa o indirecta, ens permet assignar els H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ i H₇.



Espectre 16-5 Experiment TOCSY de la molècula **61**.

Protó	H ₁₀	H ₈	H ₁	H ₅	H ₄
δ (ppm)	8.59	8.51	8.34	8.10	8.08
Multiplicitat	s	d	d	d	d

H ₂	H ₇	H ₃ i H ₆	H ₁₁	N-H	H ₁₄
7.67	7.61	7.52	6.50	4.26	1.31
m	m	m	dq	d	s

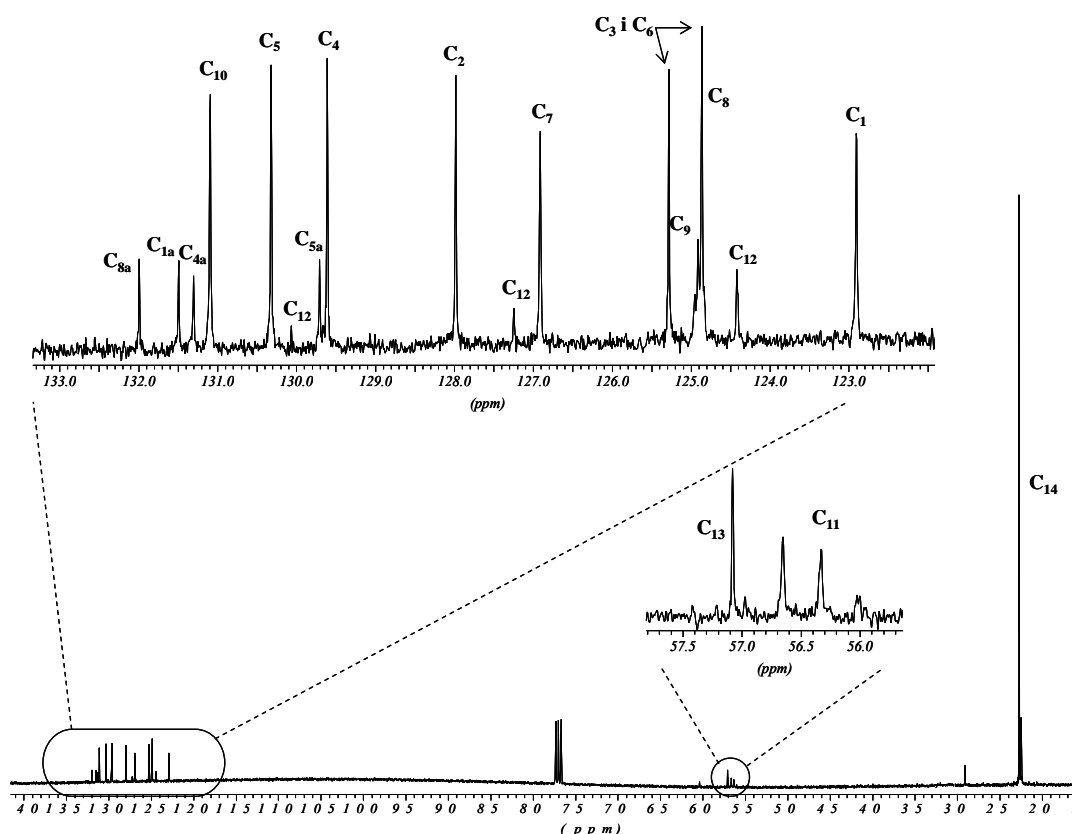
Taula 16-5 Desplaçaments químics assignats als protons de **61**.

J (Hz)	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₁₁	N-H
--------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------	-----

H ₁	-	8.9	-	-	-	-	-	-	-	-
H ₂	8.9	-	6.5	1.4	-	-	-	-	-	-
H ₃	-	6.5	-	9.9	-	-	-	-	-	-
H ₄	-	1.4	9.9	-	-	-	-	-	-	-
H ₅	-	-	-	-	-	9.6	1.4	-	-	-
H ₆	-	-	-	-	9.6	-	6.9	-	-	-
H ₇	-	-	-	-	1.4	6.9	-	8.9	-	-
H ₈	-	-	-	-	-	-	8.9	-	-	-
H ₁₁	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.4
N-H	-	-	-	-	-	-	-	-	3.4	-
CF ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	8.6	-

Taula 16-6 Valors dels acoblaments H-H i H-F en la molècula 61.

16.4.2 Assignació de l'espectre de ¹³C-RMN de 61

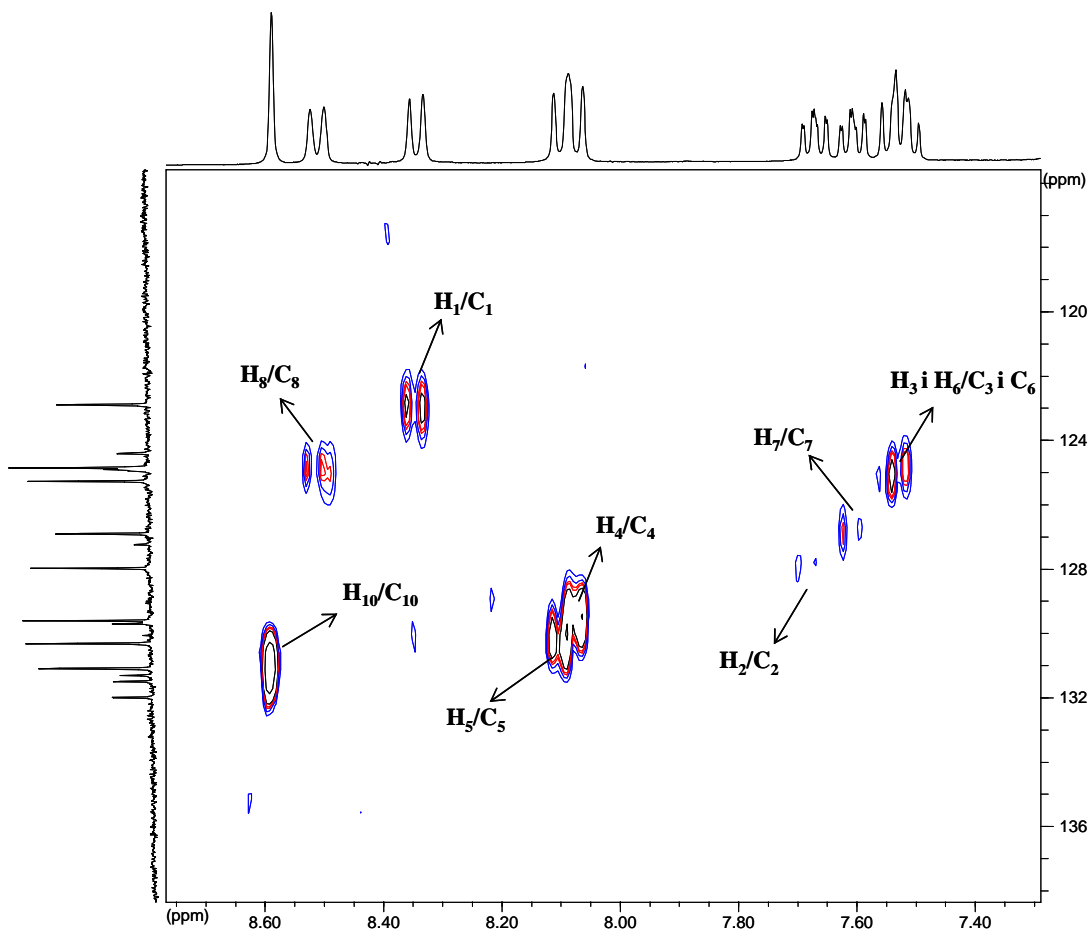


Espectre 16-6 Espectre de ¹³C-RMN de 61 (100 MHz, CDCl₃, 298 K).

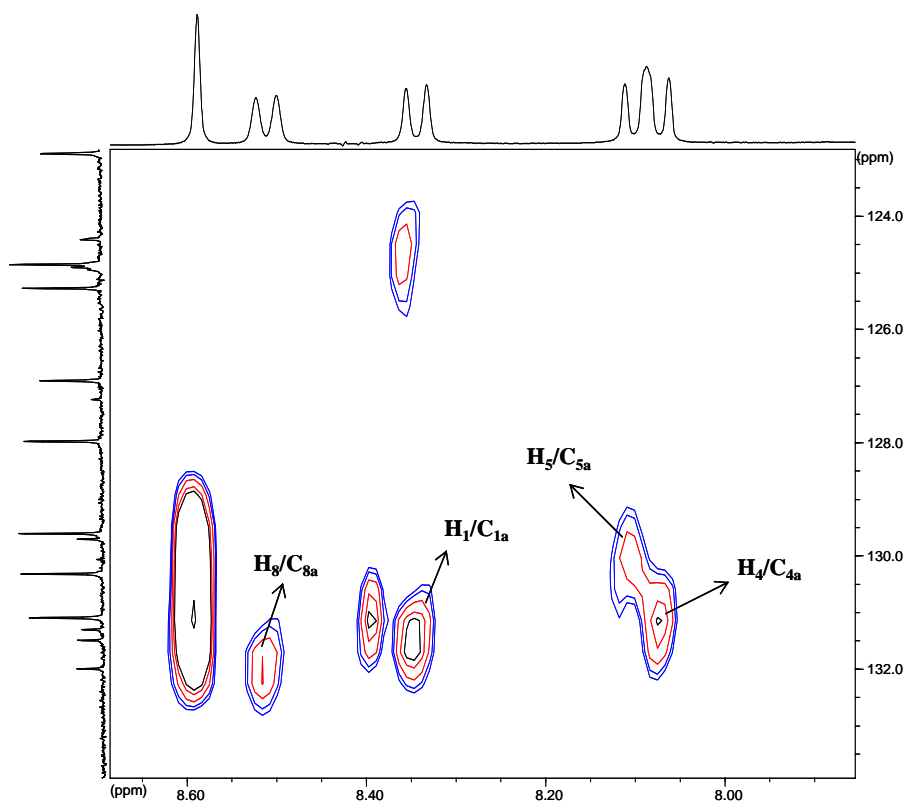
A l'espectre de ¹³C-RMN s'observen, a la zona aromàtica, 8 senyals intenses, corresponents als carbonis terciaris de l'anell. L'assignació d'aquests senyals es realitza

mitjançant un experiment de correlació directa H/C, l'HMQC (Espectre 16-7). Els 5 carbonis quaternaris de l'anell, s'assignen mitjançant l'experiment HMBC (Espectre 16-8).

A la mateixa zona de l'espectre també s'observen tres senyals petites, corresponents al C₁₂, que està acoblat amb els tres fluors formant un quartet amb un acoblament a un enllaç molt gran. Aquest acoblament tan gran que produeix el fluor també es dona a 2 enllaços, sobre el C₁₁.



Espectre 16-7 Ampliació de l'espectre HMQC de **61** (CDCl₃, 298 K).



Espectre 16-8 Ampliació de l'espectre HMBC de **61** (CDCl₃, 298 K).

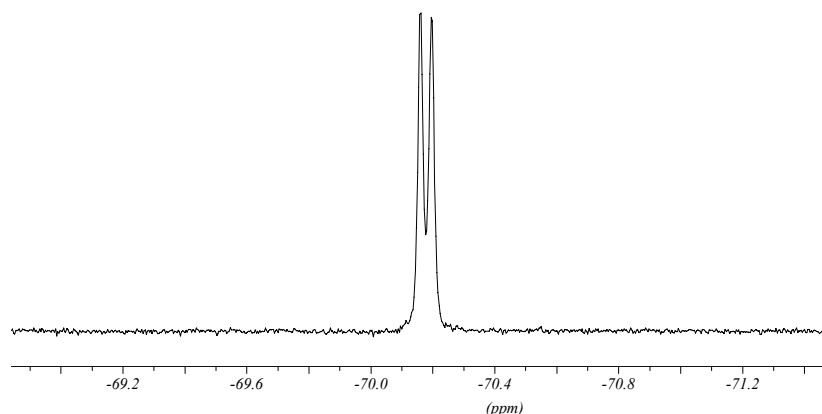
Carboni	C _{8a}	C _{1a}	C _{4a}	C ₁₀	C ₅
δ (ppm)	132.0	131.5	131.3	131.1	130.3

C _{5a}	C ₄	C ₂	C ₇	C ₁₂	C ₃ i C ₆
129.7	129.6	128.0	126.9	125.8 (q, ¹ J _{C-F} =280 Hz)	125.3 i 124.9

C ₉	C ₈	C ₁	C ₁₃	C ₁₁	C ₁₄
124.9	124.9	122.9	57.1	56.5 (q, ² J _{C-F} =32.6 Hz)	22.7

Taula 16-7 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **61**

16.4.3 Espectre de fluor

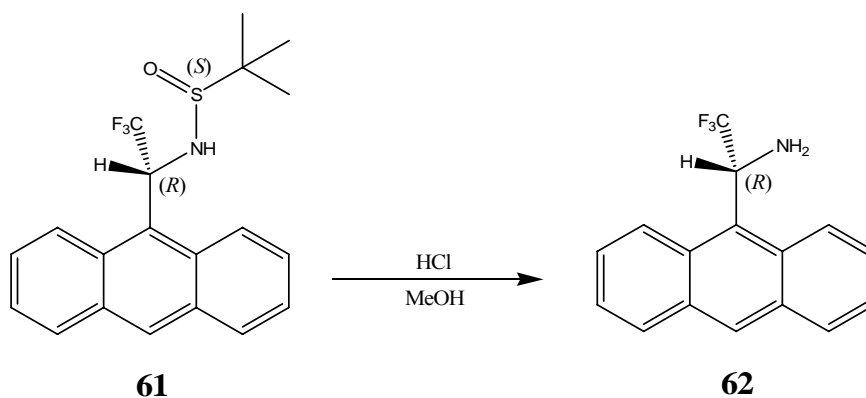


Espectre 16-9 Espectre ^{19}F -RMN de **61** (250 MHz, CDCl_3 , 298 K).

δ (ppm)	-70.18
Multiplicitat	d
$^3J_{\text{F-H11}}$ (Hz)	8.6

Taula 16-8 Descripció de l'espectre ^{19}F -RMN de **61**.

16.5 SÍNTESI DE 2,2,2-TRIFLURO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA **62**



L'alcoholisi àcida és molt senzilla i està àmpliament descrita a la bibliografia.¹²⁹ En el nostre cas, el tractament de **61** amb MeOH en presència de HCl 4 M (en 1,4-dioxà) ens permet obtenir l'amina **62** en aproximadament un 80% de rendiment.

16.5.1 Determinació de la puresa enantiomèrica

La puresa enantiomèrica es determinà amb l'HPLC quiral, mitjançant una columna quiral tipus Welk-O1 amb les millors condicions de separació, que es mostren a Taula 16-9.

Fase mòbil	Flux	λ de detecció
Hexà/2-propanol 95:5	3.6 ml/min	254 nm

Taula 16-9 Condicions d'injecció a l'HPLC.

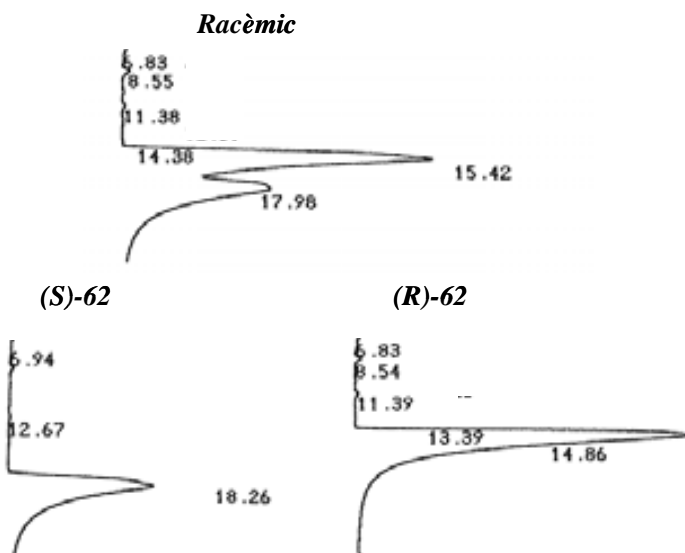


Figura 16-2 Cromatogrames de la injecció, per HPLC analític, d'una mescla racèmica de l'amina **62** (a la part superior) i (a la part inferior) de les amines enantiopures obtingudes a partir dels dos enantiòmers de la sulfinimina **59**.

Tal com es mostra a la Figura 16-2, les amines **62** que s'obtenen per trifluorometilació de cada una de les sulfinimines **59** i posterior hidròlisi, són enantiopures.

Igualment es determina el poder rotatori de la sal clorada de l'amina **62**, tal com es fa a la bibliografia, i seguint les mateixes condicions per poder comparar resultats (Taula 16-10).

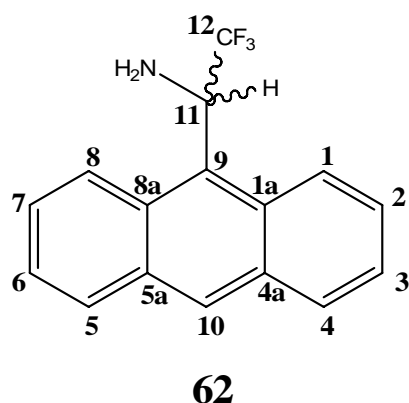
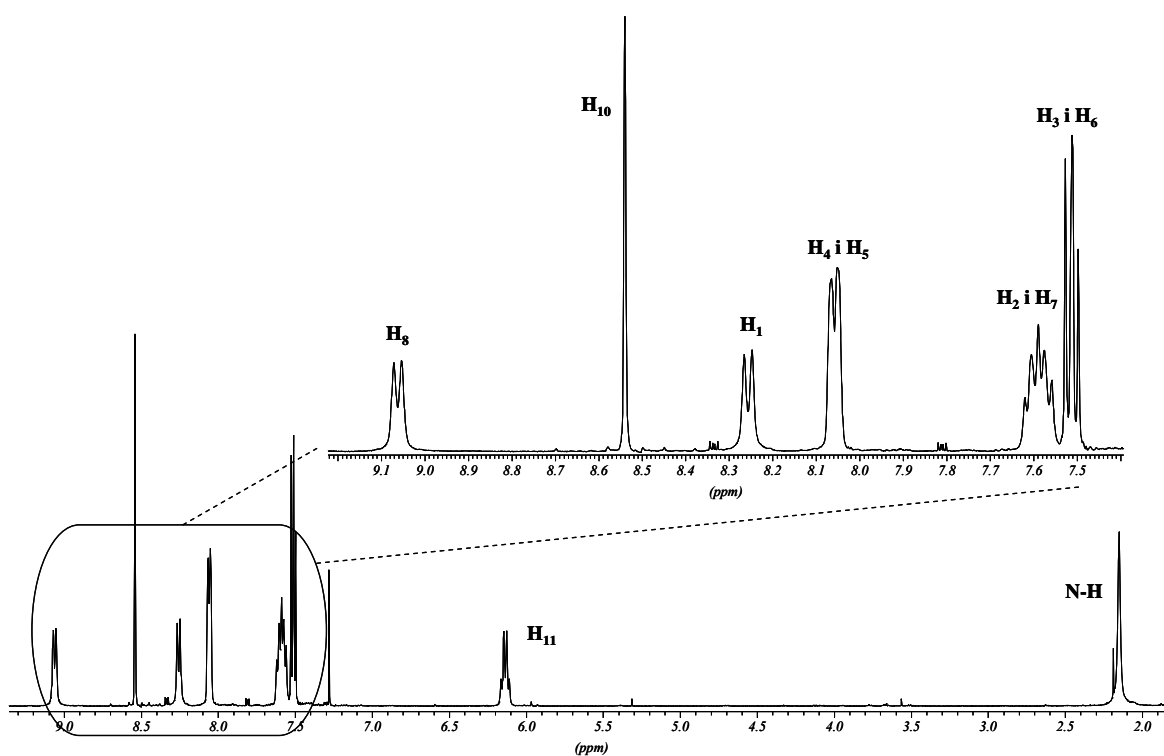
Concentració	Dissolvent	Long. cubeta
3 g/ml	MeOH	0.05 dm

Taula 16-10 Condicions per a la determinació del poder rotatori.

$$[\alpha]_{254}^{25}(R\text{-}62) = -22.7^\circ$$

$$[\alpha]_{254}^{25}(S\text{-}62) = +24.0^\circ$$

16.6 ESTUDI ESTRUCTURAL DE 62

16.6.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de 62Espectre 16-10 Espectre de protó de **62** (500 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Pels experiments de ressonància realitzats observem que aquesta molècula presenta una conformació majoritària que fa perdre tots els elements de simetria. A més, és un rotàmer amb una barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ prou lenta com perquè la ressonància, que és una tècnica de lenta detecció, observi el H_1 i H_8 ben diferenciats. La resta de parelles de protons s'observen, a temperatura ambient, com senyals solapats perquè les diferències de desplaçament químic no són prou grans.

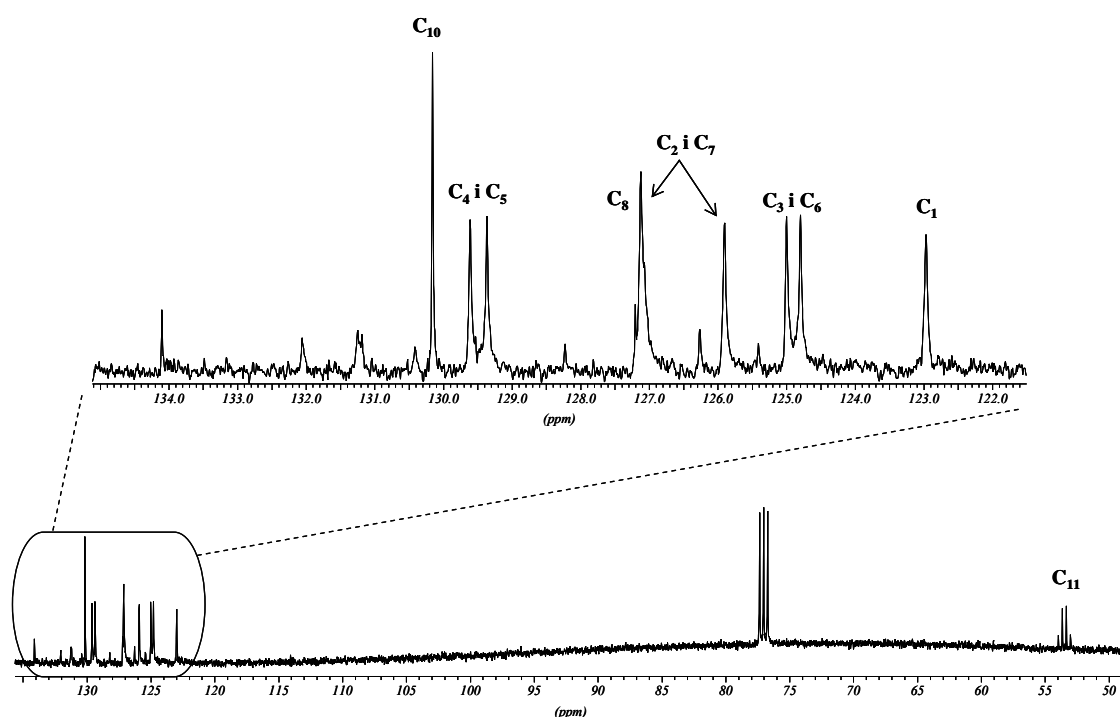
Protó	H ₈	H ₁₀	H ₁	H ₄ i H ₅	H ₂ i H ₇	H ₃ i H ₆	H ₁₁	N-H
δ (ppm)	9.06	8.54	8.25	8.06	7.59	7.51	6.13	2.15
Multiplicitat	d	s	d	d	m	m	q	s

Taula 16-11 Desplaçaments químics dels protons de 62.

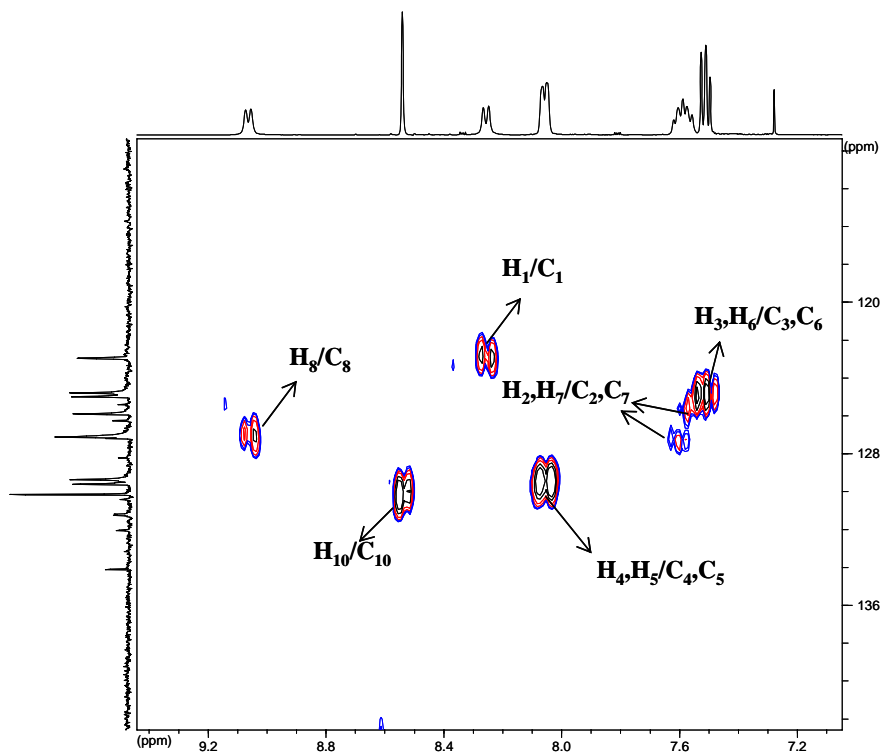
J (Hz)	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₁₁
H ₁	-	9.1	-	-	-	-	-	-	-
H ₂	9.1	-	-	-	-	-	-	-	-
H ₃	-	-	-	6.6	-	-	-	-	-
H ₄	-	-	6.6	-	-	-	-	-	-
H ₅	-	-	-	-	-	6.6	-	-	-
H ₆	-	-	-	-	6.6	-	-	-	-
H ₇	-	-	-	-	-	-	-	8.9	-
H ₈	-	-	-	-	-	-	8.9	-	-
H ₁₁	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CF ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	9.1

Taula 16-12 Valors dels acoblaments H-H i H-F en la molècula 62.

16.6.2 Assignació de l'espectre de ¹³C-RMN de 62



Espectre 16-11 Espectre de ¹³C-RMN de 62 (100 MHz, CDCl₃, 298 K).



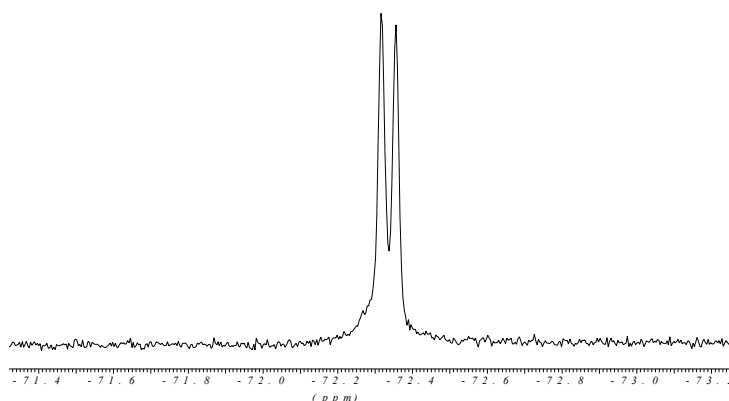
Espectre 16-12 Ampliació de l'espectre HMQC de **62** (CDCl₃, 298 K).

Carboni	C ₁₀	C ₄ i C ₅	C ₈	C ₂ i C ₇	C ₃ i C ₆	C ₁
δ (ppm)	130.2	129.6 i 129.4	127.1	127.1 i 125.9	125.0 i 124.8	123.0

C _{8a} , C _{1a} , C _{4a} , C _{5a} , C ₉	C ₁₂	C ₁₁
134.1, 132.1, 131.2, 130.4, 126.3	126.8 (q, ¹ J _{C-F} =283.6 Hz)	53.5 (q, ² J _{C-F} =31.4 Hz)

Taula 16-13 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **62**

16.6.3 Espectre de fluor



Espectre 16-13 Espectre ¹⁹F-RMN de **62** (250MHz, CDC₁₃).

δ (ppm)	-72.36
Multiplicitat	d
³ J _{F-H11} (Hz)	9.1

Taula 16-14 Descripció de l'espectre ¹⁹F-RMN de **62**.

16.6.4 Difracció de Raig X

De la molècula **62**, se'n va poder aïllar un monocristall i es va poder estudiar l'estructura cristal·lina amb la difracció de Raig X.

Per una banda, es va poder confirmar l'enantiopuresa amb la que s'obté en la síntesi dissenyada. Estructuralment obtenim una cel·la elemental amb l'empaquetament:

$$(\alpha, \beta, \gamma) = (90, 98.44, 90).$$

$$(a, b, c) = (8.718, 5.427, 13.709).$$

del grup de simetria P2₁ (operadors de simetria a x,y,z i -x,y+1/2,-z). A l'Annex (apartat A3.6) s'inclouen les coordenades dels àtoms.

Aquesta cel·la conté dues unitats amb la mateixa conformació, en la que s'observa, tal com succeeix en tots els derivats d'aquesta estructura, el grup trifluorometil perpendicular a l'anell antracènic. La observació en global, de la xarxa (Figura 16-3), ens mostra dues capes intercalades, en les que els anells antracènics es disposen de forma paral·lela per donar interaccions π-stacking, a part d'haver-hi una interacció intermolecular entre F-H. Les dues capes també interaccionen a través de ponts intermoleculars tipus N-H i F-H.

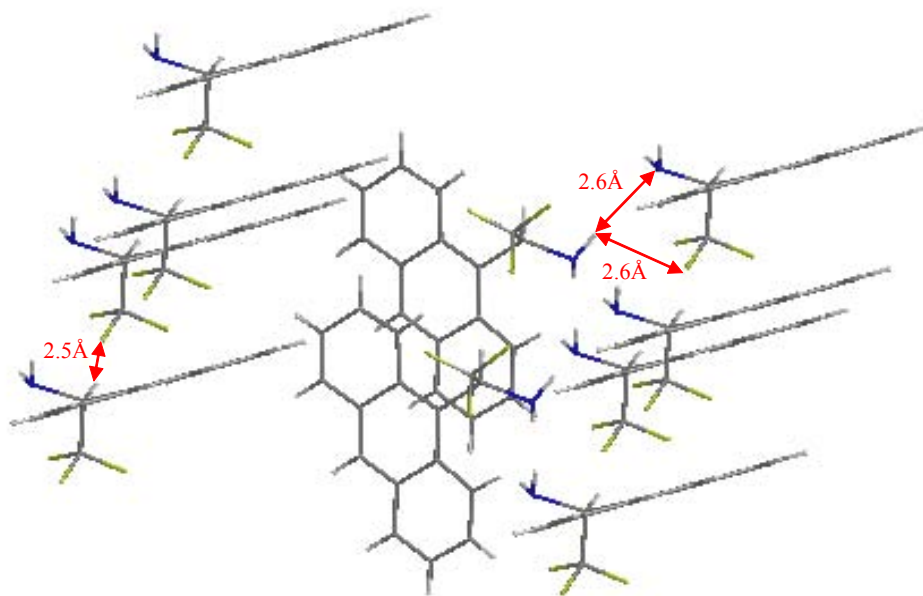
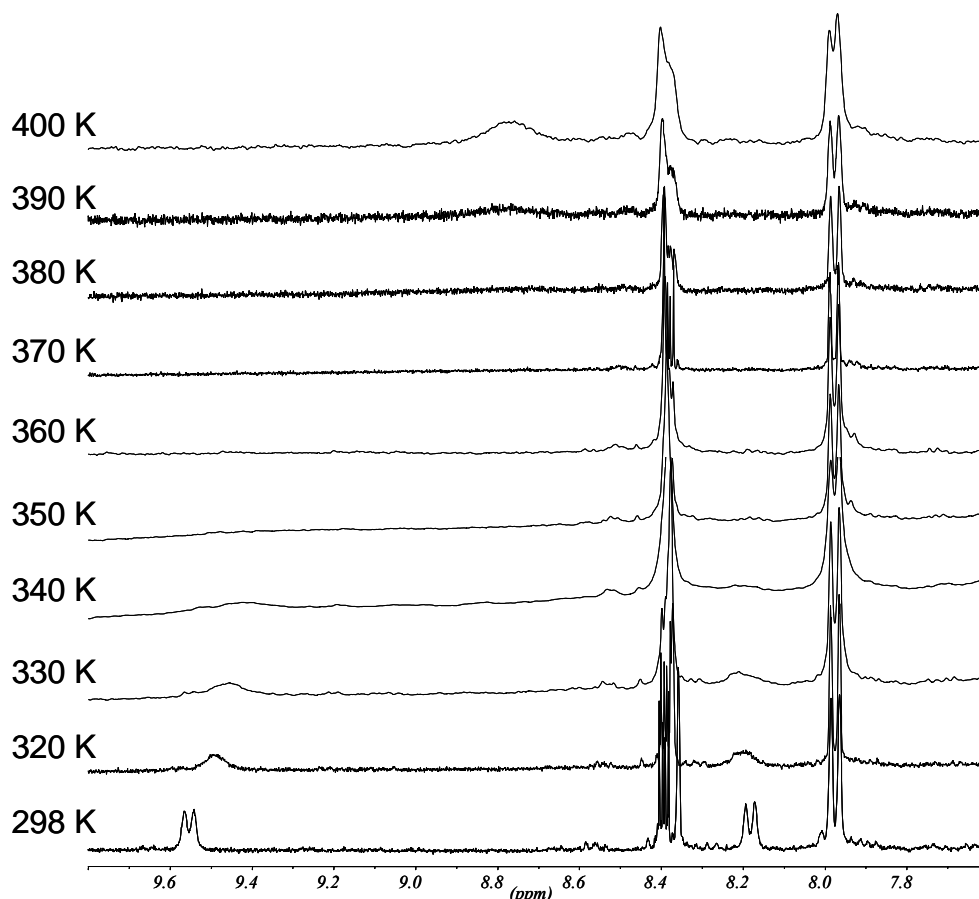


Figura 16-3 Fracció de l'empaquetament de (S)-**62** en un monocristall.

16.6.5 Barrera de rotació

Per conèixer la cinètica lenta que hem observat per RMN, de la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ de **62** en farem un anàlisi del perfil de línia (CLSA). Segons la metodologia, descrita a l'apartat 7, es sotmet una solució del CSA a un rang de temperatures, per veure a través dels espectres enregistrats periòdicament, com senyals anisocrons esdevenen isocrons degut a la ràpida rotació a temperatures més altes. El col·lapse dels senyals en un de sol s'observa a la que s'anomena temperatura de coalescència, a partir de la qual podem extreure els paràmetres cinètics de la barrera de rotació.

Observem a l'espectre ¹H-RMN de la molècula (Espectre 16-10) que la parella de protons H₁-H₈, bescanviabils per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁, són, a temperatura ambient, clarament anisocrons. Així que observarem com amb l'aplicació de suficient temperatura, col·lapsen en un sol senyal. L'experiment s'ha de realitzar en toluè-d, ja que el seu elevat punt d'ebullició ens permet assolir temperatures més altes.



Espectre 16-14 Ampliació de l'espectre de protó d'(*S*)-**62** a diverses temperatures (400 MHz, toluè-D).

Tal com vam explicar a la part teòrica, la temperatura de coalescència correspon a l'espectre en què els senyals col·lapsen en un de sol amb una amplada, a alçada mitja, igual a la diferència entre els senyals quan eren anisocrons. Dels experiments que es mostren a l'Espectre 16-14 podem assignar $T_c = 350$ K, encara que l'excessiva separació dels senyals dificulta l'observació d'una banda tan ampla.

Per substitució a les Equacions 7-2 i 7-4, obtenim els següents resultats:

T_c (K)	k (s^{-1})	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
350	1219	15.9

Taula 16-15 Dades termodinàmiques de la barrera de rotació de l'amina **62**.

D'altres resultats obtinguts en anterioritat en el nostre grup de recerca, s'observa que la barrera de rotació del CSA **62** és major que la de l'alcohol de Pirkle, que és de 14.5 kcal/mol.¹⁴⁸, o que la de l'ABTE **17**, que és de 15.0 kcal/mol.^{19a}

¹⁴⁸ Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R. M.; López, C.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6521.

